

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Mai 2001 (03.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/30774 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 401/04,
A61P 19/02, 29/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10210

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Oktober 2000 (17.10.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 51 360.0 26. Oktober 1999 (26.10.1999) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: RITZELER, Olaf; Annabergstr. 53, 65931
Frankfurt am Main (DE). STILZ, Hans, Ulrich; Johan-
nesallee 18, 65929 Frankfurt (DE). NEISES, Bernhard;
Flösserweg 5 c, 77652 Offenburg (DE). JAEHNE, Ger-
hard; Seebachstrasse 22, 65929 Frankfurt (DE). HABER-
MANN, Jörg; Königsteiner Strasse 122, 65812 Bad Soden
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

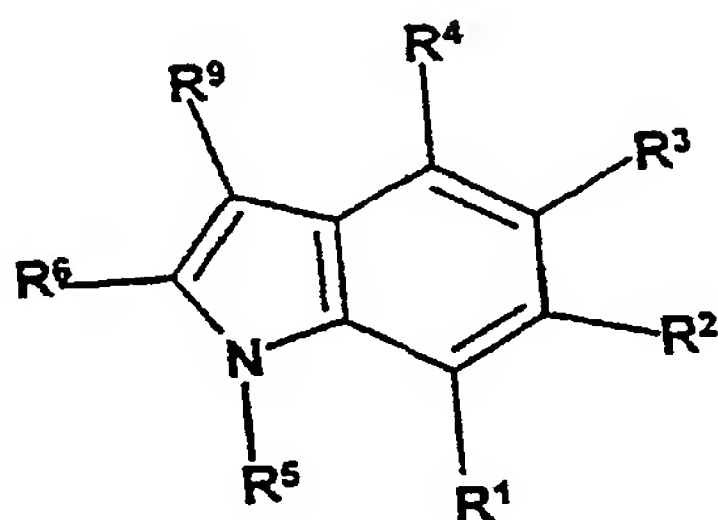
Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED INDOLES FOR MODULATING NFkB ACTIVITY

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE INDOLE ZUR MODULIERUNG VON NFkB-AKTIVITÄT



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) which are suitable for the production of medicaments for the prophylaxis and treatment of disease states, the course of which involves increased NFkB activity. The compounds are specific Ikb-kinase inhibitors.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I) eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von NFkB beteiligt ist. Die Verbindungen sind spezifische Inhibitoren der Ikb-Kinase.

WO 01/30774 A1

Beschreibung

SUBSTITUIERTE INDOLE ZUR MODULIERUNG VON NFkB-AKTIVITÄT

- 5 Die Erfindung betrifft neue substituierte Indole, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

In der Patentanmeldung WO 94/12478 werden unter anderem Indolderivate beschrieben, die die Blutplättchen-Aggregation inhibieren.

- 10 NFkB ist ein heterodimerer Transkriptionsfaktor, der eine Vielzahl von Gene aktivieren kann, die unter anderen für proinflammatorische Cytokine wie IL-1, IL-2, TNF α oder IL-6 kodieren. NFkB liegt im Cytosol von Zellen komplexiert mit seinem natürlich vorkommenden Inhibitor I κ B vor. Die Stimulation von Zellen, beispielsweise durch Cytokine, führt zur Phosphorylierung und anschließenden proteolytischen Abbau von
- 15 I κ B. Dieser proteolytische Abbau führt zur Aktivierung von NFkB, das anschließend in den Kern der Zelle wandert und dort eine Vielzahl von proinflammatorischen Genen aktiviert.

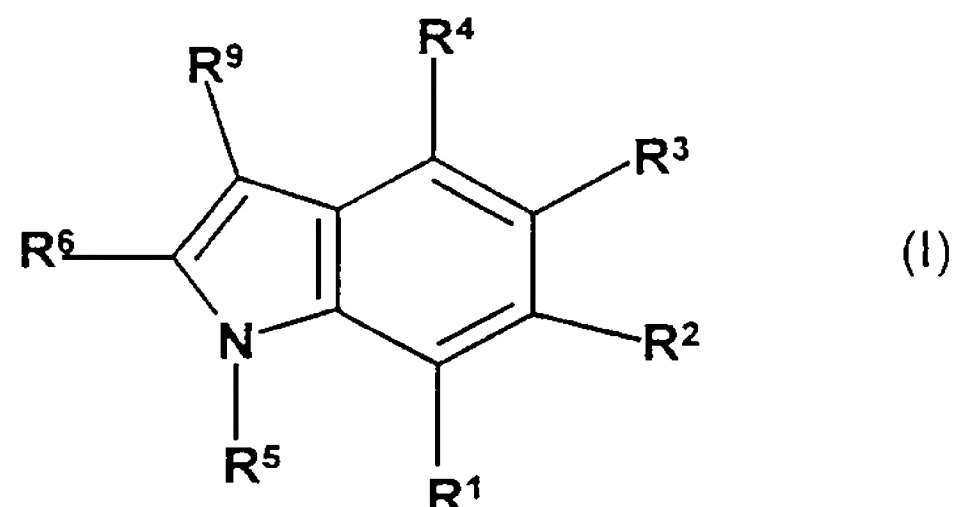
- In Erkrankungen wie Rheumatoider Arthritis (bei der Entzündung), Osteoarthritis, Asthma, Herzinfarkt, Alzheimer Erkrankungen oder Atherosklerose ist NFkB über das
- 20 normale Maß hinaus aktiviert. Die Hemmung von NFkB ist auch in der Krebstherapie von Nutzen, da sie dort zur Verstärkung der Cytostatika Therapie eingesetzt wird. Es konnte gezeigt werden, daß Arzneimittel wie Glucocorticoide, Salicylate oder Goldsalze, die in der Rheumatherapie eingesetzt werden, an verschiedenen Stellen in die NFkB-aktivierende Signalkette inhibierend eingreifen oder direkt mit der Transkription der
- 25 Gene interferieren.

Der erste Schritt in der genannten Signalkaskade ist der Abbau von I κ B. Diese Phosphorylierung wird durch die spezifische I κ B-Kinase reguliert. Bisher sind keine Inhibitoren bekannt, die spezifisch I κ B-Kinase inhibieren.

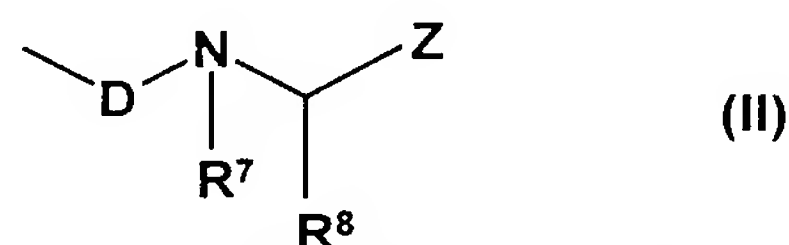
- 30 In dem Bestreben wirksame Verbindungen zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis (bei der Entzündung), Osteoarthritis, Asthma, Herzinfarkt, Alzheimer Erkrankungen, Krebserkrankungen (Potenzierung von Cytotoxica-Therapien) oder Atherosklerose zu

erhalten, wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Indolderivate starke und sehr spezifische Inhibitoren der I κ B-Kinase sind.

Die Erfindung betrifft daher die Verbindung der Formel I



und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht,



worin D für -C(O)-, -S(O)- oder -S(O)₂- steht,

R⁷ für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁸ für R⁹ oder den charakteristischen Rest einer Aminosäure steht,

R⁹ für 1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder

4. -(C₁-C₆)-Alkyl steht, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

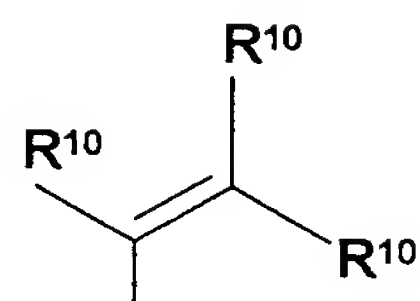
4.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

4.2 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,

4.3 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,

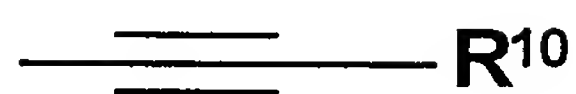
4.4 -O-R¹⁰,

- 4.5 =O,
 4.6 Halogen,
 4.7 -CN,
 4.8 -CF₃,
 4.9 -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
 4.10 -C(O)-O-R¹⁰,
 4.11 -C(O)-N(R¹⁰)₂,
 4.12 -N(R¹⁰)₂,
 4.13 -(C₃-C₆)-Cycloalkyl,
 4.14 Rest der Formel



oder

- 4.15 Rest der Formel

R¹⁰ für

- a) Wasserstoffatom,

- b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1. Aryl,
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,
4. Halogen,
5. -N-(C₁-C₆)_n-Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch -C(O)-OH substituiert ist oder
6. -C(O)-OH,

- c) Aryl,

- d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder

- e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und

für den Fall des (R¹⁰)₂ hat R¹⁰ unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e),

Z für

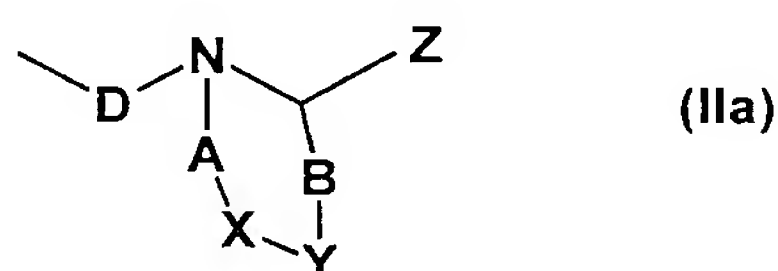
1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

4

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder

4. $-C(O)-R^{11}$ steht, worin
 1. $-O-R^{10}$ oder
 2. $-N(R^{10})_2$ steht, oder

R^7 und R^8 bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIa,



worin D, Z und R^{11} wie in Formel II definiert sind,

A für Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,

B für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,

X für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,

Y fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht, oder

X und Y zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

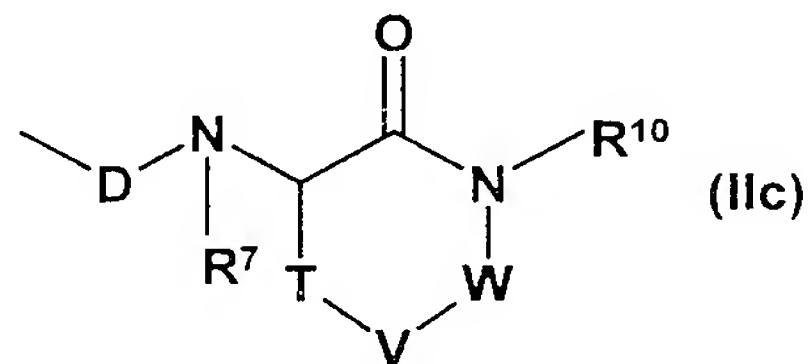
wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom enthält, X nicht Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Stickstoffatom darstellt, wenn A Stickstoffatom ist, nicht mehr als ein Schwefelatom enthält, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält und wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen,

wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, unsubstituiert oder ein- bis zweifach substituiert durch

- 1.1. $-OH$,
- 1.2. $-(C_1-C_8)$ -Alkoxy,
- 1.3. Halogen,

- 1.4. $-\text{NO}_2$,
- 1.5. $-\text{NH}_2$,
- 1.6. $-\text{CF}_3$,
- 1.7. Methylendioxy,
- 1.8. $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$,
- 1.9. $-\text{CH}(\text{O})$,
- 1.10. $-\text{CN}$,
- 1.11. $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$,
- 1.12. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,
- 1.13. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkoxy-carbonyl}$,
- 1.14. Phenyl,
- 1.15. Phenoxy,
- 1.16. Benzyl,
- 1.17. Benzyloxy oder
- 1.18. Tetrazolyl, oder
- 1.19. $-\text{OH}$

R^8 und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIc,



worin D, R^7 und R^{10} wie in Formel II definiert sind,

T für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-\text{CH}_2-$ steht,

W für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-\text{CH}_2-$ steht,

V fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-\text{CH}_2-$ steht, oder

T und V oder V und W zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

6

wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom, nicht mehr als ein Schwefelatom und 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält, wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommt, und wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1. bis 1.18. definierten Substituenten,

und die jeweils anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
6. -(C₁-C₆)-Alkyl,
7. -CN,
8. -O-R¹⁰,
9. -N(R¹⁰)₂,
10. -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist, oder
11. -CF₃ stehen,

R⁵ für 1. Wasserstoffatom,
 2. -OH oder
 3. =O steht, und

R⁶ für 1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist oder
 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist, steht.

Bevorzugt ist eine Verbindung der Formel I, wobei

einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht, worin D für -C(O)- steht,

R⁷ für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁸ für 1. -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1.1 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,

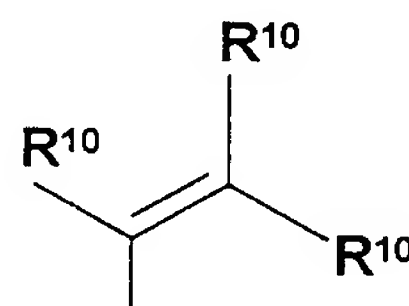
1.2 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,

1.3 -O-R¹⁰,

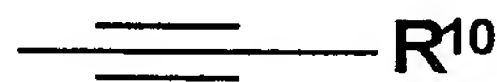
1.4 -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,

1.5 -N(R¹⁰)₂,

1.6 Rest der Formel



oder



1.7 Rest der Formel,

oder

2. für den charakteristischen Rest eine Aminosäure steht,

R⁹ für 1. R⁸,

2. -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

2.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

2.2 Halogen,

2.3 -CN oder

2.4 -CF₃, oder

3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist, steht,

R¹⁰ für a) Wasserstoffatom,

b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1. Aryl,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,

4. Halogen,

5. -N-(C₁-C₆)_n-Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch -C(O)-OH substituiert ist oder

6. -C(O)-OH,

c) Aryl,

d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder

e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und

für den Fall des (R¹⁰)₂ hat R¹⁰ unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e),

- Z für 1. 1,3,4-Oxadiazol, worin 1,3,4-Oxadiazol unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist durch -NH₂, -OH oder -(C₁-C₄)-Alkyl oder
2. -C(O)-R¹¹ steht, worin

R¹¹ für 1. -O-R¹⁰ oder

2. -N(R¹⁰)₂ steht,

R⁷ und R⁸ bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIa aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Indol, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Purin, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Thiomorpholin, Isothiazolidin, Indazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Pteridin, Tetrahydrochinolin, Isochinolin, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Tetrazol, Oxadiazolone, Isoxazolone, Triazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, -CN, -CF₃ oder -C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole und Tetrahydroisochinolin, oder

R⁸ und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIc aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, 1,3,4-Oxadiazol, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Tetrazol, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Triazolone,

Tetrahydroisochinolin, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, -CN, -CF₃ oder -C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole und Isochinolin, und

5 die jeweils anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder
- 10 substituiert ist,
5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
6. -(C₁-C₆)-Alkyl,
7. -CN,
- 15 8. -CF₃
9. -OR¹⁰,
10. -N(R¹⁰)₂ oder
11. -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist, stehen,

R⁵ für Wasserstoffatom steht und

20 R⁶ für 1. Phenyl, ein oder zweifach unabhängig voneinander substituiert durch

- 1.1 -CN,
- 1.2 -CF₃,
- 1.3 Halogen,
- 1.4 -O-R¹⁰,
- 25 1.5 -N(R¹⁰)₂,
- 1.6 -NH-C(O)-R¹¹,
- 1.7 -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
- 1.8 -C(O)-R¹¹ oder
- 1.9 -(C₁-C₄)-Alkyl-NH₂,

30 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1 bis 1.9 definierten Substituenten oder

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1 bis 1.9 definierten Substituenten, steht.

- 5 Insbesondere bevorzugt ist eine Verbindung der Formel I, wobei einer der Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 für einen Rest der Formel II steht, worin D für $-C(O)-$ steht,
 R^7 für Wasserstoffatom steht,
Z für $-C(O)-OH$ oder $-C(O)-NH_2$ steht,
- 10 R^8 für 1. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
- 1.1 $-S(O)-R^{10}$, wobei R^{10} wie unten definiert ist,
1.2 $-N(R^{10})_2$, wobei R^{10} wie unten definiert ist, oder
1.3 Pyrrol oder
- 15 2. für den charakteristischen Rest eine Aminosäure steht,
 R^{10} für
- a) Wasserstoffatom,
b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen,
c) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- bis dreifach
- 20 unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
für den Fall des $(R^{10})_2$ hat R^{10} unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis c),
- die jeweils anderen Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 für Wasserstoffatom stehen,
- 25 R^5 für Wasserstoffatom steht,
 R^6 für Phenyl oder Pyridin steht, und
 R^9 für 1. Wasserstoffatom,
2. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch $-C(O)-OH$, $-OH$
- 30 oder $-C(O)-NH_2$, oder
3. Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht.

Unter dem Begriff "Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden. Unter den Begriffen "-(C₁-C₈)-Alkyl", "-(C₁-C₆)-Alkyl" oder "-(C₁-C₄)-Alkyl" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 8, 1 bis 6 bzw 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält. Cyclische Alkylreste sind beispielsweise 3- bis 6-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Unter dem Begriff "R⁷ und R⁸ bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIa" werden Reste verstanden die sich von Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Tetrazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Thiazol, Isothiazol, Isothiazolin, Purin, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Pyridin, Piperidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrimidin, Pyridazin, Indol, Isoindol, Indazol, Benzimidazol, Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Triazolone, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, -CN, -CF₃ oder -C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Imidazolidin, -Carbolin und benzanellierte Derivate dieser Heterocyclen ableiten.

Unter dem Begriff Aryl werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. -(C₆-C₁₄)-Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenyl, zum Beispiel 2-Biphenyl, 3-Biphenyl und 4-Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl. Biphenylreste, Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste. Arylreste, insbesondere Phenylreste, können einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein, bevorzugt durch Reste aus der Reihe -(C₁-C₈)-Alkyl, insbesondere -(C₁-C₄)-Alkyl, -(C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere -(C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl wie Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylendioxy, Ethylendioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, -(C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, Tetrazolyl substituiert sein. Entsprechendes gilt beispielsweise für Reste wie Arylalkyl oder Arylcarbonyl. Arylalkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl, 2-, 3- und 4-Biphenylmethyl und 9-Fluorenylmethyl. Substituierte Arylalkylreste sind beispielsweise durch einen oder mehrere -(C₁-C₈)-Alkylreste, insbesondere -(C₁-C₄)-Alkylreste, im Arylteil substituierte Benzylreste und Naphthylmethylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-

Methylbenzyl, 4-Isobutylbenzyl, 4-tert-Butylbenzyl, 4-Octylbenzyl, 3,5-Dimethylbenzyl, Pentamethyl-benzyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-1-naphthylmethyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-2-naphthylmethyl, durch einen oder mehrere $-(C_1-C_8)$ -Alkoxyreste, insbesondere $-(C_1-C_4)$ -Alkoxyreste, im Arylteil substituierte Benzylreste und

5 Naphthylmethylreste, zum Beispiel 4-Methoxybenzyl, 4-Neopentyloxybenzyl, 3,5-Dimethoxybenzyl, 3,4-Methylen-dioxybenzyl, 2,3,4-Trimethoxybenzyl, Nitrobenzylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Nitrobenzyl, Halobenzylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Chlor- und 2-, 3-, und 4-Fluorbenzyl, 3,4-Dichlorbenzyl, Pentafluorbenzyl, Trifluormethylbenzylreste, zum Beispiel 3- und 4-Trifluormethylbenzyl oder 3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl.

10

In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden. Zweifach substituiertes Phenyl kann in der 2,3-Position, der 2,4-Position, der 2,5-Position, der 2,6-Position, der 3,4-Position oder der 3,5-Position substituiert sein. In dreifach substituierten Phenylresten können sich die

15 Substituenten in der 2,3,4-Position, der 2,3,5-Position, der 2,4,5-Position, der 2,4,6-Position, der 2,3,6-Position oder der 3,4,5-Position befinden.

15

Die Erläuterungen zu den Arylresten gelten entsprechend für zweiwertige Arylenreste, zum Beispiel für Phenylenreste, die beispielsweise als 1,4-Phenylen oder als 1,3-

20 Phenylen vorliegen können.

20

Phenylen- (C_1-C_6) -alkyl ist insbesondere Phenylenmethyl $(-C_6H_4-CH_2-)$ und Phenylenethyl, (C_1-C_6) -Alkylen-phenyl insbesondere Methylenphenyl $(-CH_2-C_6H_4-)$. Phenylen- (C_2-C_6) -alkenyl ist insbesondere Phenylenethenyl und Phenylenpropenyl.

25 Der Begriff "Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern" steht für einen Rest eines monocyclischen oder polycyclischen aromatischen Systems mit 5 bis 14 Ringgliedern, das 1, 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome als Ringglieder enthält. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S. Sind mehrere Heteroatome enthalten, können diese gleich oder verschieden sein. Heteroarylreste können ebenfalls einfach oder mehrfach, bevorzugt

30 einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe -- $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, insbesondere $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_1-C_8)$ -Alkoxy, insbesondere $-(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Halogen, Nitro, $-N(R^{10})_2$, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy- (C_1-C_4) -alkyl wie Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylenedioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, $-(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy,

35 Benzyl, Benzyloxy, Tetrazolyl substituiert sein. Bevorzugt steht Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern für einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Rest, der 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1, 2 oder 3, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe

35

13

N, O und S enthält und der durch 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 bis 3, gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $-(C_1-C_6)$ -Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro, $-N(R^{10})_2$, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy- (C_1-C_4) -alkyl, $-(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann.

- 5 Besonders bevorzugt steht Heteroaryl für einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, insbesondere für einen 5-gliedrigen bis 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen Rest, der 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, Halogen, Hydroxy, $-N(R^{10})_2$, $-(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl
10 substituiert sein kann.

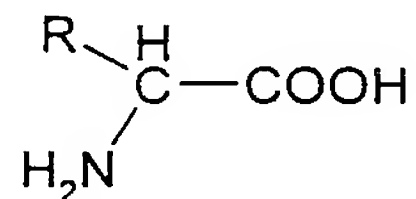
- Der Begriff "Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern" steht für einen monocyclischen oder bicyclischen 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der teilweise gesättigt
15 oder vollständig gesättigt ist. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S. Der Heterocyclus ist unsubstituiert oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen oder an einem oder mehreren Heteroatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert. Diese Substituenten sind oben beim Rest Heteroaryl definiert worden. Insbesondere ist der heterocyclische Ring einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach,
20 zweifach, dreifach oder vierfach, an Kohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, zum Beispiel $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_1-C_8)$ -Alkoxy, zum Beispiel $-(C_1-C_4)$ -Alkoxy wie Methoxy, Phenyl- (C_1-C_4) -alkoxy, zum Beispiel Benzyloxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert und/oder er ist an den Ring-Stickstoffatome/en im heterocyclischen Ring durch $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, zum
25 Beispiel $-(C_1-C_4)$ -Alkyl wie Methyl oder Ethyl, durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenyl- (C_1-C_4) -alkyl, zum Beispiel Benzyl, substituiert.

Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide vorliegen oder als Quartärsalze.

- Beispiele für die Begriffe Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern sind Reste, die sich von Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide,
30 Triazolone, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, -CN, $-CF_3$ oder $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Indol, Isoindol, Indazol, Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, -Carbolin und benz-anellierte,
35 cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anellierte Derivate dieser Heterocyclen

ableiten. Insbesondere bevorzugt sind die Reste 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenylpyrrolyl wie 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methyl-imidazolyl, zum Beispiel 1-Methyl-2-, -4- oder -5-imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, zum Beispiel 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzyloxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder -3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxaliny, 2-Benzofuranyl, 2-Benzothienyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl oder Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl, zum Beispiel 2- oder 3-(N-Methylpyrrolidinyl), Piperazinyl, Morpholiny, Thiomorpholiny, Tetrahydrothienyl oder Benzodioxolanyl.

Die allgemeine Strukturformel von α -Aminosäuren ist wie folgt:



Die α -Aminosäuren unterscheiden sich untereinander durch den Rest R, der im Rahmen der vorliegenden Anmeldung als "charakteristischer Rest " einer Aminosäure bezeichnet wird.

Für den Fall, daß R⁸ den charakteristischen Rest einer Aminosäure bedeutet, werden vorzugsweise die charakteristischen Reste der folgenden natürlich vorkommenden α -Aminosäuren Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Histidin, Arginin, Glutaminsäure und Asparaginsäure eingesetzt. Insbesondere bevorzugt sind Histidin, Tryptophan, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Arginin, Glutaminsäure und Asparaginsäure. Ferner sind bevorzugte charakteristische Reste einer Aminosäure die eingesetzt werden als Rest R⁸ auch nicht natürlich vorkommenden Aminosäuren wie 2-Aminoadipinsäure, 2-Aminobuttersäure, 2-Aminoisobuttersäure, 2,3-Diamino-propionsäure, 2,4-Diaminobuttersäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, 2-Aminopimelinsäure, Phenylglycin, 3-(2-Thienyl)-alanin, 3-(3-Thienyl)-alanin, 2-(2-Thienyl)-glycin, 2-Amino-heptansäure, Pipecolinsäure, Hydroxylysin, Sarkosin, N-Methylisoleucin, 6-N-Methyl-lysin, N-Methylvalin, Norvalin, Norleucin, Ornithin, allo-Isoleucin, allo-Threonin, allo-Hydroxylysin, 4-Hydroxyprolin, 3-Hydroxyprolin, 3-(2-Naphtyl)-alanin, 3-(1-Naphtyl-alanin), Homophenylalanin, Homocystein,

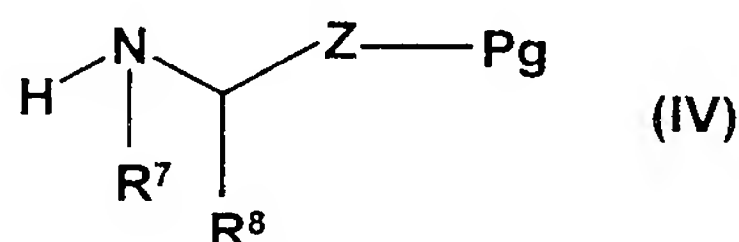
Homocysteinsäure, Homotryptophan, Cysteinsäure, 3-(2-Pyridyl)-alanin, 3-(3-Pyridyl)-alanin, 3-(4-Pyridyl)-alanin, 2-Amino-3-phenylaminopropionsäure, 2-Amino-3-phenylaminoethylpropionsäure, Phosphinothricin, 4-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 4-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 2-Fluor-phenylalanin, 4-Chlorphenylalanin, 4-Nitrophenylalanin, 4-Aminophenylalanin, Cyclohexylalanin, Citrullin, 5-Fluortryptophan, 5-Methoxytryptophan, Methionin-Sulfon, Methionin-Sulfoxid oder $\text{-NH-NR}^{10}\text{-C(O)N(R}^{10})_2$, die gegebenenfalls auch substituiert sind. Bei natürlichen aber auch nicht natürlichen vorkommenden Aminosäuren, die eine funktionelle Gruppe wie Amino, Hydroxy, Carboxy, Mercapto, Guanidyl, Imidazoly oder Indolyl haben, kann diese Gruppe auch geschützt sein.

Als geeignete Schutzgruppe werden dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie gebräuchlichen N-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Urethan-Typ, Benzyloxycarbonyl (Z), t-Butyloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenyloxycarbonyl (Fmoc), Allyloxycarbonyl (Aloc) oder vom Säureamid-Typ insbesondere Formyl, Acetyl oder Trifluoracetyl sowie vom Alkyl-Typ beispielsweise Benzyl. Für den Fall eines Imidazols-Restes in R^8 dient beispielsweise das für die Sulfonamidbildung eingesetzte Sulfonsäurederivat der Formel IV als Schutzgruppe des Imidazol-Stickstoffs, die sich insbesondere in Gegenwart von Basen wie Natronlauge wieder abspalten läßt.

Die Ausgangsstoffe der chemischen Umsetzungen sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden leicht herstellen.

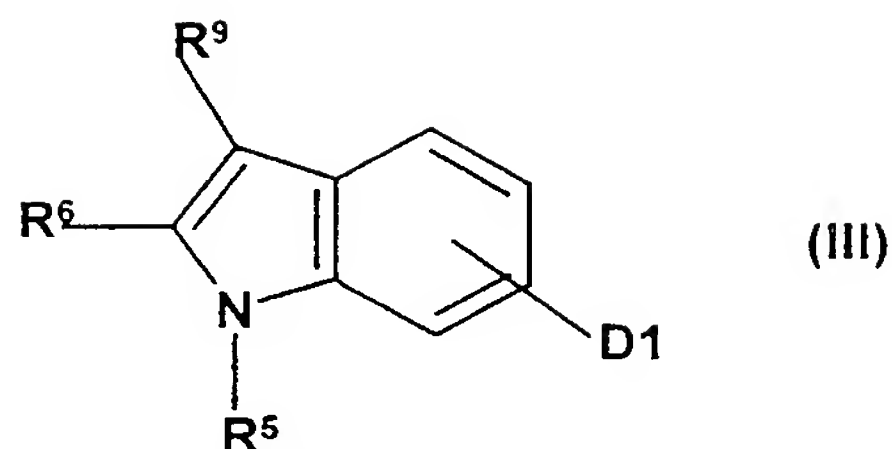
Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) eine Verbindung der Formel IV,



worin Pg eine geeignete Schutzgruppe (z.B. Methylester), eine Amidgruppe oder eine Hydroxy-Gruppe darstellt und Z, R^7 und R^8 wie in Formel I definiert sind, mit einem Säurechlorid oder einem aktivierten Ester der Verbindung der Formel III,

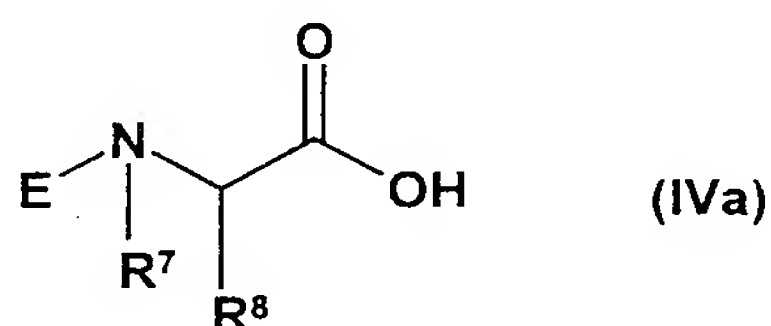
16



wobei D1 –COOH oder Sulfonylhalogen bedeutet und R⁵, R⁶ und R⁹ wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels in Lösung umgesetzt und nach Abspaltung der Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

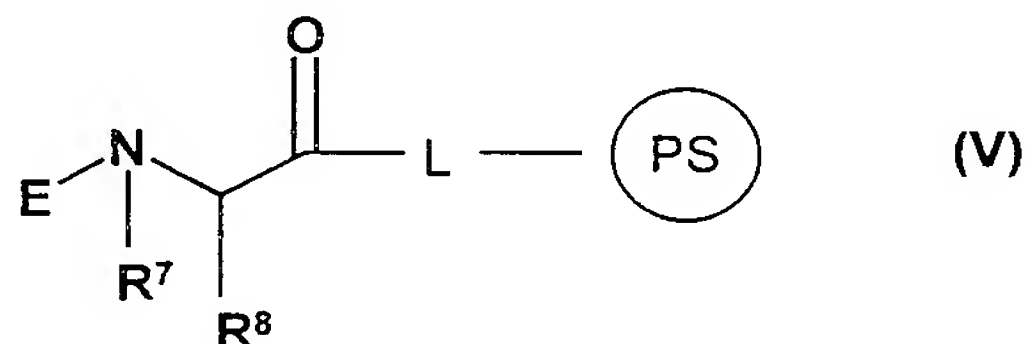
5

b) eine Verbindung der Formel IVa,



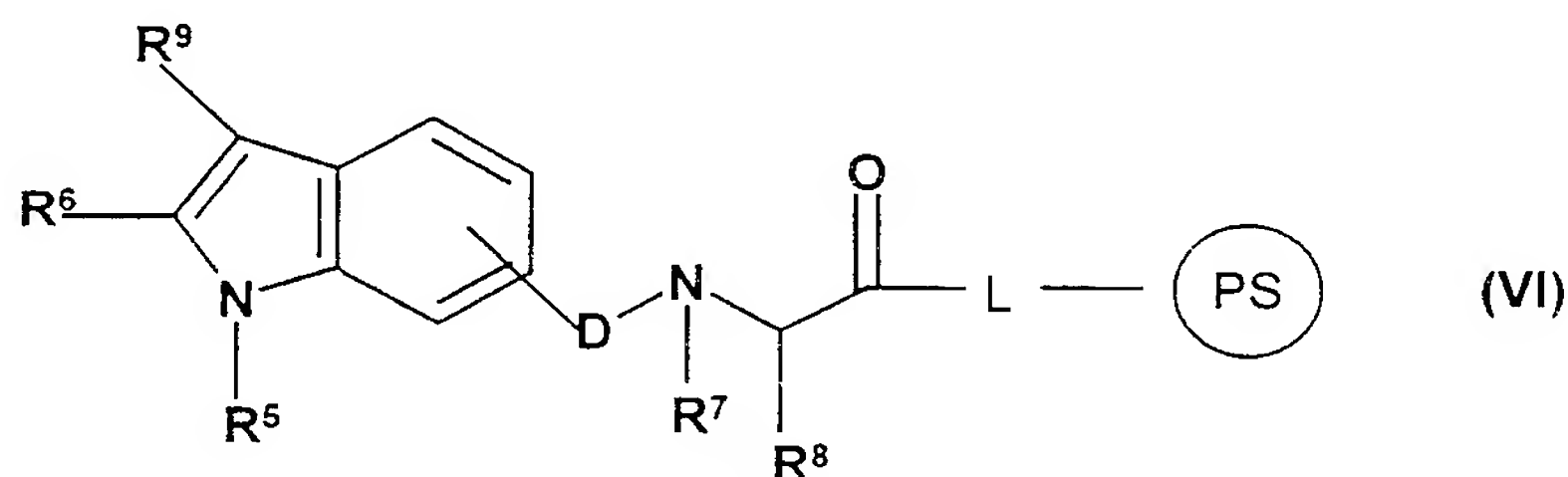
10

worin R⁷ und R⁸ wie in Formel I definiert sind und E eine N-Aminoschutzgruppe darstellt, mit ihrer Carboxylgruppe über eine Zwischenkette L an ein polymeres Harz der allgemeinen Formel PS ankoppelt, wobei eine Verbindung der Formel V



15

entsteht, die nach selektiver Abspaltung der Schutzgruppe E mit einer Verbindung der Formel III, wobei R⁵, R⁶ und R⁹ wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels zu einer Verbindung der Formel VI



umsetzt, und die Verbindung der Formel VI nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

20

- c) eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

Nach der Verfahrensvariante a) werden die Säurefunktionen der Verbindungen der Formel IVa mit einer Schutzgruppe Pg versehen, diese selektive Carbonsäuren-Derivatisierung erfolgt nach Methoden wie sie in Houben-Weyl "Methoden der Org. Chemie", Band 15/1 beschrieben sind. In der Verfahrensvariante b) wird die Aminofunktionen der Ausgangsverbindungen der Formeln mit einer Schutzgruppe E versehen, diese selektive Aminogruppen-Derivatisierung erfolgt nach Methoden wie sie in Houben-Weyl "Methoden der Org. Chemie", Band 15/1 beschrieben sind.

- 10 Als geeignete Schutzgruppe Pg wird dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie gebräuchlichen Carboxy-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Alkylester-Typ, wie Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, iso-Propyl-, Benzyl-, Fluorenylmethyl-, Allyl-, Arylester-Typ, wie Phenyl-, Amid-Typ, wie Amid- oder Benzhydrylamin. Als geeignete Schutzgruppe E wird dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie
15 gebräuchlichen N-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Urethan-Typ, wie Benzyloxycarbonyl(Z), t-Butyloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) und Allyloxycarbonyl (Aloc) oder von Säureamid-Typ insbesondere Formyl, Acetyl oder Trifluoracetyl von Alkyl-Typ wie Benzyl. Besonders geeignet hat sich dafür auch die (Trimethyl-silyl)ethoxycarbonyl
20 (Teoc)Gruppe (P. Kociński, Protecting Groups, Thieme Verlag 1994).

- Die Darstellung der Indolcarbonsäure-Derivate erfolgt nach einer Methode wie sie in Houben-Weyl "Methoden der Org. Chemie", Band E6-2A bzw. E6-2B beschrieben ist. So lassen sich zur Darstellung der Indolcarbonsäure-Derivate der Formel III bevorzugt
25 Hydrazinbenzoesäuren und Aryl- oder Heteroarylketone, in Gegenwart von Polyphosphorsäure als Lösungsmittel bei 145 °C umsetzen. Die Darstellung der benötigten Hydrazinbenzoesäuren erfolgt nach dem Fachmann geläufigen Methoden z.B. aus den entsprechenden Benzoesäure-anilinen, Aryl- oder Heteroarylketone werden ebenfalls nach dem Fachmann gängigen Methoden z.B. aus den entsprechenden
30 Säurechloriden oder Nitrilen durch Umsetzung mit z.B. Organometall-Verbindungen hergestellt.

Zur Kondensation der Verbindungen der Formel IV mit denen der Formel III verwendet man vorteilhafterweise die dem Fachmann an sich wohlbekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie (siehe z.B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974). Als Kondensationsmittel oder Kupplungsreagenzien kommen Verbindungen wie Carbonyldiimidazol, Carbodiimide wie Dicyclohexylcarbodiimid oder Diisopropylcarbodiimid (DIC), das O-((Cyano(ethoxycarbonyl)-methylen)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TOTU) oder Propylphosphonsäureanhydrid (PPA) in Frage.

- Die Kondensationen können unter Standardbedingungen durchgeführt werden. Bei der Kondensation ist es in der Regel nötig, daß die vorhandenen, nicht reagierenden Aminogruppen durch reversible Schutzgruppen geschützt werden. Gleiches gilt für nicht an der Reaktion beteiligte Carboxylgruppen, die während der Kondensation bevorzugt als -(C₁-C₆)-Alkylester, Benzylester oder tert-Butylester vorliegen. Ein Aminogruppen-Schutz erübrigt sich, wenn die Aminogruppen noch in Form von Vorstufen wie Nitrogruppen oder Cyanogruppen vorliegen und erst nach der Kondensation durch Hydrierung gebildet werden. Nach der Kondensation werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO₂-Gruppen (Guanidinoschutz in Aminosäuren), Benzyloxycarbonylgruppen und Benzylgruppen in Benzylestern abhydriert werden. Die Schutzgruppen vom tert-Butyltyp werden sauer abgespalten, während der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylrest durch sekundäre Amine entfernt wird.

Der in den Formeln V und VI mit PS bezeichnete polymere Träger ist ein quervernetztes Polystyrolharz mit einem als Zwischenkette L bezeichneten Linker. Dieser Linker trägt eine geeignete funktionelle Gruppe, beispielsweise Amin bekannt beispielsweise als Rink-Amid Harz, oder eine OH-Gruppe, bekannt beispielsweise als Wang-Harz oder Kaiser's Oxim-Harz. Alternativ können andere polymere Träger wie Glas, Baumwolle oder Cellulose mit verschiedenen Zwischenketten L eingesetzt werden.

- Die mit L bezeichnete Zwischenkette ist kovalent an den polymeren Träger gebunden und erlaubt eine reversible, amidartige oder esterartige Bindung mit der Verbindung der Formel IVa, die während der weiteren Umsetzung an der gebundenen Verbindung der Formel IVa stabil bleibt; jedoch unter stark sauren Reaktionsbedingungen, z.B. Mischungen mit Trifluoressigsäure, die am Linker befindliche Gruppe wieder freisetzt.

Die Freisetzung der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel I vom Linker kann an verschiedenen Stellen in der Reaktionsfolge geschehen.

A. Allgemeine Vorgehensweise zur Kopplung von geschützten Aminocarbonsäuren der Formel IVa an den festen Träger :

Die Synthese wurde in Reaktoren mit je 15 ml Reaktionsvolumen durchgeführt.

Jeder der Reaktoren wurde mit 0,179 g Rink-Amid-AM Harz (Fmoc-Rink-Amid AM/ Nova-Biochem; Beladung 0,56 mmol/g; d.h. 0,1 mmol/Reaktor) befüllt. Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe vom Harz wurden in jeden Reaktor eine 30%ige Piperidin / DMF-Lösung zudosiert und die Mischung 45 Minuten (Min) lang geschüttelt. Anschließend wurde filtriert und das Harz mit Dimethylformamid (DMF) 3 mal gewaschen.

Zur Kopplung der geschützten Aminosäure wurden zu dem so vorbereiteten Harz je eine 0,5 molare Lösung der entsprechenden Fmoc-Aminosäure (0,3 mmol in DMF); Lösung von HOBt (0,33 mmol in DMF) und eine Lösung von DIC (0,33 mmol in DMF) zudosiert und die Mischung 16 Stunden (h) bei 35°C geschüttelt. Anschließend wurde das Harz mehrmals mit DMF gewaschen.

Zur Überprüfung der Kopplung wurden einige Harzkügelchen entnommen und einem KAISER-Test unterworfen; in allen Fällen war der Test negativ.

Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe erfolgte, wie oben erwähnt, mit 30% iger Piperidin/DMF-Lösung.

Zur Kopplung der Indol-carbonsäuren wurde eine 0,1 molare Lösung der entsprechenden 4- oder 5- substituierten Säure (0,4 mmol in DMF); eine 0,5 molare Lösung des Kopplungsreagenzes TOTU (0,44 mmol in DMF) und eine 0,5 molare Lösung DIPEA (0,6 mmol in DMF) zudosiert und die Mischung 16 Stunden bei 40°C geschüttelt. Anschließend wurde mehrmals mit DMF gewaschen.

Zur Reaktionskontrolle wurden wiederum einige Harzkügelchen entnommen und einem KAISER-Test unterworfen.

Zur Abspaltung der gewünschten Substanzen vom festen Träger wurde das Harz mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Anschließend wurde die Abspalllösung (50% Dichlormethan und 50% einer Mischung aus 95 % TFA, 2 % H₂O, 3 % Triisopropylsilan) zudosiert und die Mischung 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Mischung wurde

filtriert und das Filtrat bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether ausgefällt und fitriert.

Die festen Rückstände enthielten die gewünschten Produkte meist in hoher Reinheit
5 oder wurden beispielsweise mit präparativer Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie an einer reversen Phase (Eluentien: A: H₂O/ 0,1% TFA, B: Acetonitril/ 0,1% TFA) fraktioniert. Lyophilisation der erhaltenen Fraktionen lieferte die gewünschten Produkte.

Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten
10 Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Carbonsäuren bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin oder Triethanolamin oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin,
15 stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formeln I basische Gruppen aufweist, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-,
20 Cyclohexylamididosulfon-, Trifluormethylsulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein- oder Trifluoressigsäure in Frage.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen
25 Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

30 Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von IκB-Kinase beteiligt ist. Dazu gehören beispielsweise chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch

oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, rheumatoide Arthritis, oder degenerative Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen oder Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen und Periodontalerkrankungen, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels, oder Erkrankungen, die durch eine Überexpression von Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF α) oder erhöhte Konzentration an TNF α bedingt sind wie Kachexie, Multiple Sklerose, Schädel-Hirn Trauma, Morbus Crohn und Darmgeschwüre, oder Erkrankungen wie Atherosklerose, Stenosen, Ulceration, Alzheimers Erkrankungen, Muskelabbau, Krebserkrankungen (Potenzierung von Cytotoxica-Therapien), Herzinfarkt, Gicht, Sepsis, septischer Schock, endotoxischer Schock, virale Infektionen wie Grippe, Hepatitis, HIV-Infektionen, AIDS, oder durch Adenoviren oder Herpesviren verursachte Erkrankungen, parasitische Infektionen wie Malaria oder Lepra, Pilz- oder Hefeinfektionen, Gehirnhautentzündungen, chronische entzündliche Lungenerkrankungen wie chronische Bronchitis oder Asthma, acute respiratory distress syndrome, akute Synovitis, Tuberkulose, Psoriasis, Diabetes, Behandlung von akuten oder chronischen Abstoßungsreaktionen des Organempfängers gegen das verpflanzte Organ, chronische Graft-versus-Host-Erkrankungen und entzündliche Gefäßerkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden im allgemeinen oral oder parenteral verabreicht. Die rektale oder transdermale Applikation ist auch möglich.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel, wie Trägerstoffe, Spreng-,

Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler, Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuß- oder Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt. Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I enthält. Bei festen Dosierungs-einheiten wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien, kann diese Dosis bis zu etwa 1000 mg, bevorzugt von etwa 50 mg bis 300 mg und bei Injektionslösungen in Ampullenform bis zu etwa 300 mg, vorzugsweise von etwa 10 mg bis 100 mg, betragen. Für die Behandlung eines erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung gemäß Formel I, Tagesdosen von etwa 20 mg bis 1000 mg Wirkstoff, bevorzugt von etwa 100 mg bis 500 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (FAB-, ESI-MS) bestimmt. Temperaturangaben in Grad Celsius, RT bedeutet Raumtemperatur (22 °C bis 26 °C). Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen.

Beispiele

Darstellung substituierter Indolcarbonsäuren

30 Verfahrensvariante A) 2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure:

Es wurden 1,96 g (10 mMol) Deoxybenzoin und 1,52 g 4-Hydrazinbenzoesäure im Mörser kleingerieben und anschließend im offenen Kolben 15 Minuten (min) bei 160 °C zusammengeschmolzen. Die abgekühlte Schmelze wurde mit 100 ml Essigsäure und

30 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 3 Stunden (h) unter Rückfluß erhitzt. Beim Versetzen der abgekühlten Lösung mit Wasser fiel das Produkt 2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure aus. Man saugte ab, wusch den Rückstand mit Wasser nach und trocknete. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt mit warmem Toluol verrührt, abgesaugt und erneut getrocknet. Man erhielt 2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure.

Verfahrensvariante B)

2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure:

Es wurden 20 g P_2O_5 mit 12,5 ml H_3PO_4 (85%) versetzt, wobei sich die Reaktionsmischung stark erwärmt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf 60 °C abgekühlt und es wurden 8,90 g (65,84 mMol) 4-Propionylpyridin und 4,20 g (27,60 mMol) 4-Hydrazinobenzoesäure dazugegeben. Anschließend wurde 45 min bei 145 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegossen, worauf das gelb gefärbte Produkt 2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure ausfiel. Dieser Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Die so in quantitativer Ausbeute erhaltene 2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure wurde ohne weitere Reinigung für die Kopplung mit Aminosäure-derivaten benutzt.

Kopplung von Aminosäure-derivaten mit substituierten Indolcarbonsäurederivaten

Verfahrensvariante C)

Beispiel 1

2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure (1-carbamoyl-3-phenyl-propyl)-amid:

Es wurden 0,16 g (0,5 mMol) 2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure (siehe Verfahrensvariante A) bei RT in 10 ml trockenem Dimethylformamid (DMF) gelöst und nacheinander mit 0,11 g (0,5 mMol) L-Homophenylalaninamid Hydrochlorid, 0,16 g TOTU (O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)methyliden)amino-1,1,3,3-tetramethyl]uronium-tetrafluoro-borat) und 0,14 ml (1 mMol) Diisopropylamin versetzt. Man rührte 6 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderten Druck eingeeengt und der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumcarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck eingeeengt. Man erhielt 2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure (1-carbamoyl-3-phenyl-propyl)-amid mit dem Schmelzpunkt 120 °C bis 125 °C.

Beispiel 7:

3-Methyl-2-pyridin-4-yl-1H-indole-5-carboxylic acid (1-carbamoyl-3-pyrrol-1-yl-propyl)-amid

Es wurden 0,13 g (0,5 mMol) 3-Methyl-2-pyridin-4-yl-1H-indole-5-carboxylic acid
5 (siehe Verfahrensvariante A) bei RT in 10 ml trockenem Dimethylformamid (DMF) gelöst und nacheinander mit 0,083 g (0,5 mMol) 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxy-carbonylamino-buttersäureamid, 0,16 g (0,5 mMol) TOTU (O[(Cyano(ethoxycarbonyl)-methyliden)amino-1,1,3,3,-tetramethyl]uronium-tetrafluoro-borat) und 0,14 ml (1 mMol) Ethyl-diisopropylamin versetzt. Man rührte 6 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wurde
10 unter verminderten Druck eingeeengt und der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumcarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck eingeeengt. Die Reinigung erfolgte mittels präp. HPLC.

15 a: 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxycarbonylamino-buttersäure

Zu einer mit Argon gespülten Lösung v. 1,25 g (5,0 mMol) N_{α} -Z-L-2,4-diaminobuttersäure in 60 ml Wasser wurden 0,66 g (5,0 mMol) 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran gefolgt von 1,7 ml Eisessig gegeben und 12 h bei 20°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde
20 mehrmals mit Ethylacetat extrahiert, die org. Phasen vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat unter verminderten Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH_2Cl_2 / CH_3OH / CH_3COOH : 100 / 5 / 1) gereinigt. Nach Entfernung des Elutionsmittels wurden 1,3 g (87%) 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxycarbonylamino-buttersäure erhalten.

25 b: 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxycarbonylamino-buttersäureamid

1,2 g (4,0 mMol) 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxycarbonylamino-buttersäure und 0,61 g (4,0 mMol) N-Hydroxybenzotriazol-ammoniumsalz wurden zusammen in 10 ml DMF gelöst, bei 0°C mit 0,82 g (4,0 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,68 ml (4,0
30 mMol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt, 30 min bei 0°C und 3 h bei 20°C gerührt. Der ausgefallene Harnstoff wurde abgesaugt und das Filtrat i.V. zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (CH_2Cl_2 / CH_3OH / CH_3COOH : 100 / 5 / 1) gereinigt. Ausbeute: 0,89 g (74%)

25

c: 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-amino-buttersäureamid

0,80 g (2,65 mMol) 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxycarbonylamino-buttersäureamid gelöst in 20 ml Methanol wurden unter Inertgas mit 80 mg Katalysator (10% Pd-C) versetzt, anschl. wurde bis zur vollständigen Abspaltung der Z-schutzgruppe Wasserstoff eingeleitet. Nach Abfiltrieren des Katalysators und eindampfen des Filtrates wurden 0,4 g (90,5%) 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-amino-buttersäureamid erhalten.

2. Verfahrensvariante D)

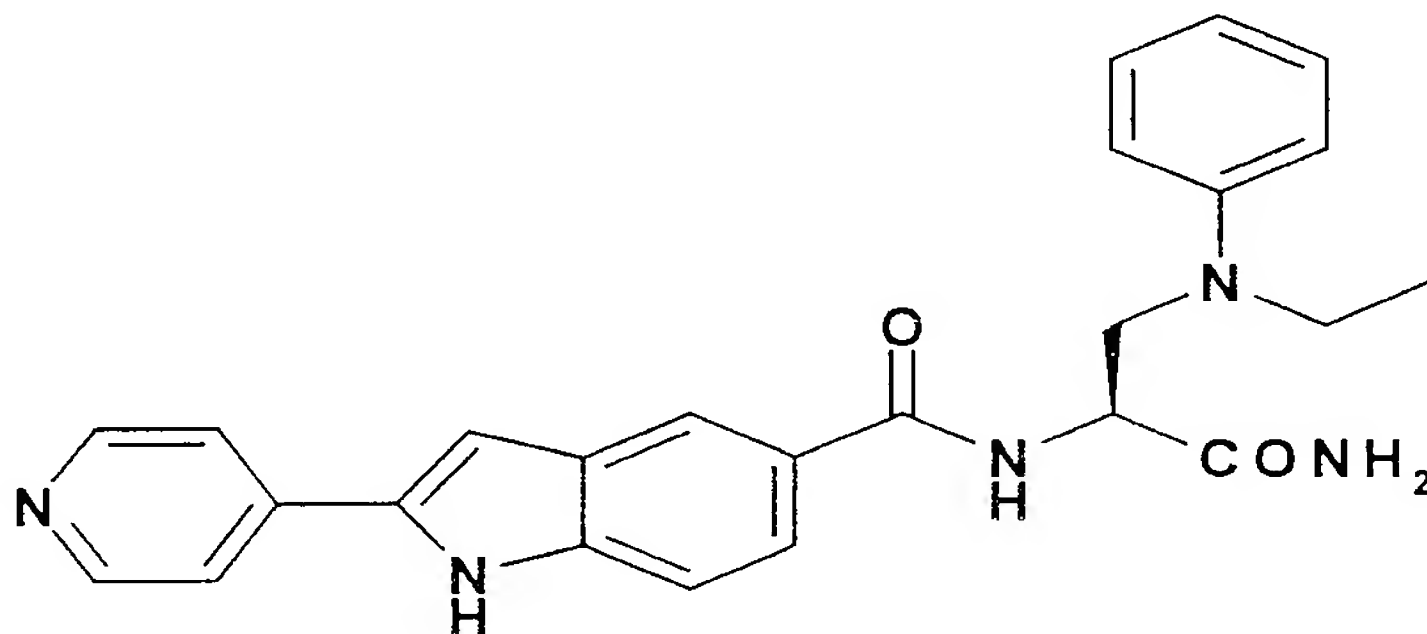
10 Beispiel 3:

2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure(1-carbamoyl-2-phenylsulfanyl-ethyl)-amid

Zu 0,20 g (0,84 mMol) 2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure wurde 0,21 g (1,07 mMol) 2-Amino-3-phenylsulfanyl-propionsäure in 40 ml DMF zugegeben und bei 0 °C wurden 0,66 g (1,27 mMol) Benzotriazol-1-yloxy-tripyrrolidino-phosphonium-hexafluoro-phosphat und 0,37 ml (2,12 mMol) N-Ethyl-N,N-diisopropylamin zugegeben und man rührte 2 h bei 20 °C. Die Lösung wurde unter verminderten Druck eingeeengt und mittels Mitteldruck Säulen Chromatographie (CH₂Cl₂ / CH₃OH wie 9 : 1) gereinigt. Es wurden so 0,19 g (54%) 2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure(1-carbamoyl-2-phenylsulfanyl-ethyl)-amid erhalten.

20

Beispiel 9 3-Phenylaminoethyl-2-[(2-pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonyl)-amino]-propionsäureamid



a) L-2-Amino-3-phenylaminoethylpropionsäure

25 54,8 g (0,209 mol) Triphenylphosphin wurden in 600 ml Acetonitril suspendiert und unter Ausschluss von Feuchtigkeit auf -35 °C bis -45 °C gekühlt. Anschließend wurde bei dieser Temperatur innerhalb von 50 min tropfenweise 36,4 g (0,209 mol) Azodicarbon-

säure-diethylester hinzugegeben. Man rührte 15 min bei -35°C nach. Zu diesem Gemisch tropfte man eine Lösung aus 50 g (0,209 mol) N-Benzoyloxycarbonyl-L-serin in 500 ml Acetonitril, dabei ließ man die Temperatur nicht über -35°C steigen.

Anschließend ließ man 12 h bei 5°C nachreagieren und erwärmte auf RT. Die

5 Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt mit Mitteldruckchromatographie an Kieselgel gereinigt. (DCM/AcCN : 25/1) Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 20,8 g (Ausbeute 45%) sauberes N-Benzoyloxy-carbonyl-L-serin- β -lacton (siehe auch Org. Synth. 1991 (70) 1ff.) in feinen Nadeln. Summenformel $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$; M.W. = 221,2; MS (M+H) 222,1

10

Zu 7,3 ml (57,36 mmol) N-Ethylanilin in 250 ml Acetonitril wurden unter Argon Schutzatmosphäre 15,5 ml (63,51 mmol) N,O-Bis(Trimethylsilyl)acetamid gegeben und 3 h bei 50°C gerührt. Anschließend wurde bei 20°C eine Lösung des obigen Lactons (10,7 g, 48,37 mmol) gelöst in 250 ml Acetonitril zugegeben und 17 h unter Rückfluss

15 erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit gesättigter Natriumcarbonat Lösung versetzt wobei der pH Wert der Lösung 9 nicht überschritt. Die wässrige Suspension wurde mit wenig Diethylether gewaschen und anschließend mit konz. Salzsäure auf einen pH-Wert von 6 bis 7 acidifiziert und mit NaHPO_4 Puffer ein pH-Wert von 5 eingestellt. Die wässrige Lösung wurde dann mehrmals mit Essigester

20 extrahiert. Nach Evaporierung der Lösungsmittel erhielt man das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 45% (7,4 g). Summenformel $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$; M.W. = 342,4; MS (M+H) 343,2

Zu 75 ml Methanol wurden bei -10°C 6,5 ml (89,1 mmol) Thionylchlorid getropft und 30 min gerührt. Anschließend wurde in 75 ml Methanol gelöste L-2-Aminoethyl-3-

25 phenylaminopropionsäure 8,6 g (25,12 mmol) zugegeben, 30 Minuten bei -10°C und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Evaporierung der Lösungsmittel wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Natriumcarbonat Lösung gewaschen. Nach Evaporierung des Lösungsmittels und Reinigung mittels Flash-Chromatographie (n-Heptan/Essigester 7:3) wurde 4,43 g (50% Ausbeute) von L-2-

30 Aminoethyl-3-phenylaminopropionsäure-methylester erhalten. Summenformel $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$; M.W. = 356,4; MS (M+H) 357,3

Zur Abspaltung der Schutzgruppe löste man 4,4 g (12,35 mmol) des Z-geschützte

Derivates in 500 ml Methanol, fügte unter Inertgas 100 mg Katalysator (10% Pd(OH)₂-C) zu, und leitete bis zur vollständigen Abspaltung der Z-Schutzgruppe Wasserstoff ein. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Filtrates erhielt man 2,8 g L-2-Aminoethyl-3-phenylamino-propionsäure (quantitativ).

5 Summenformel C₁₂H₁₈N₂O₂; M.W. = 223,3; MS (M+H) 223,1

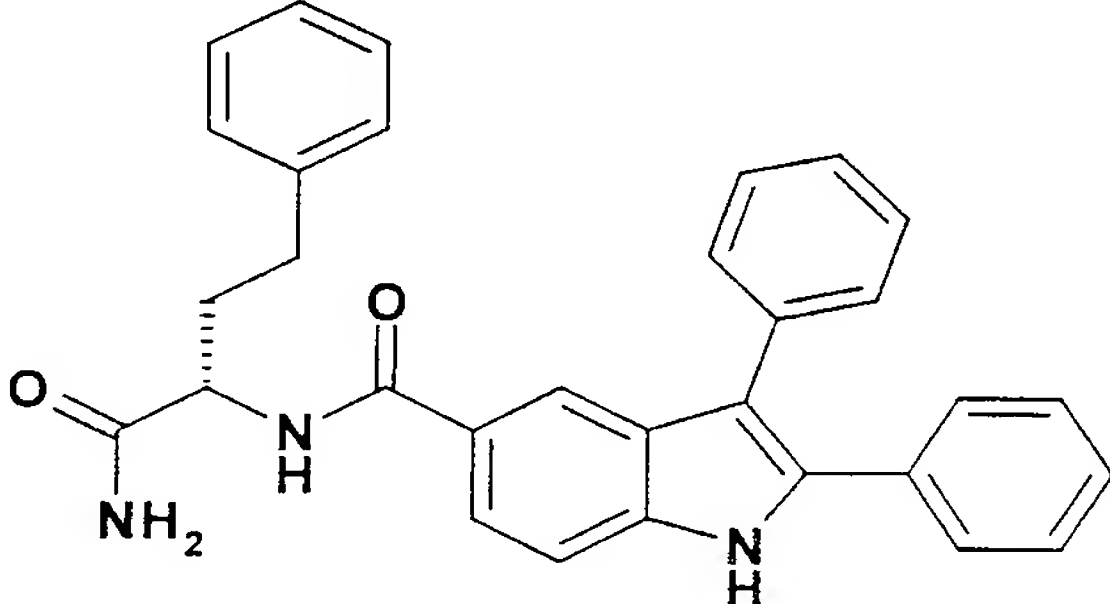
Verfahrensschritt b)

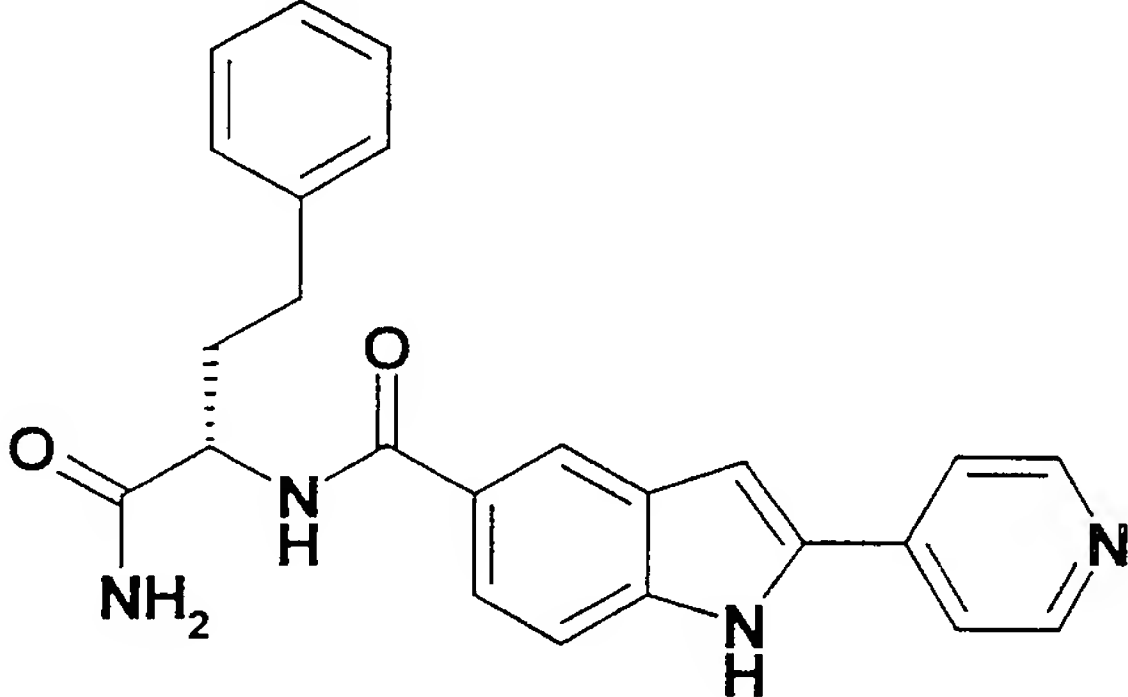
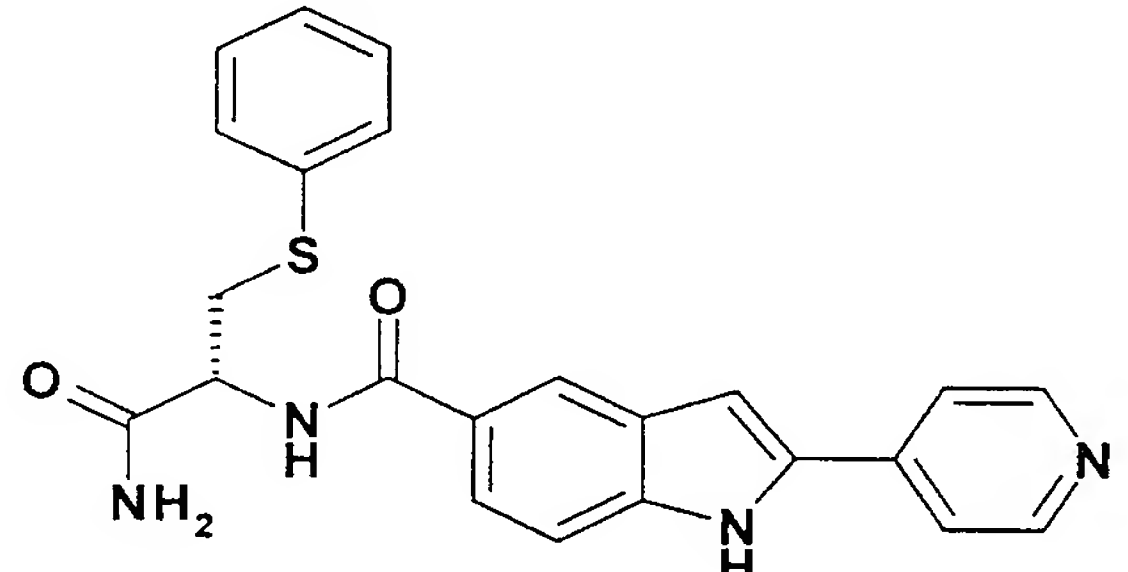
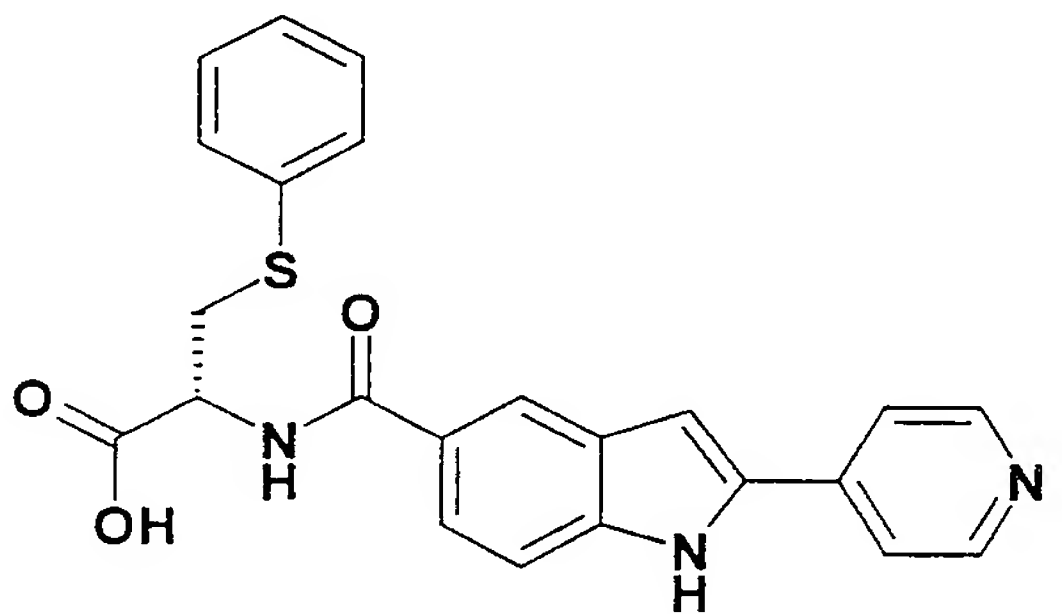
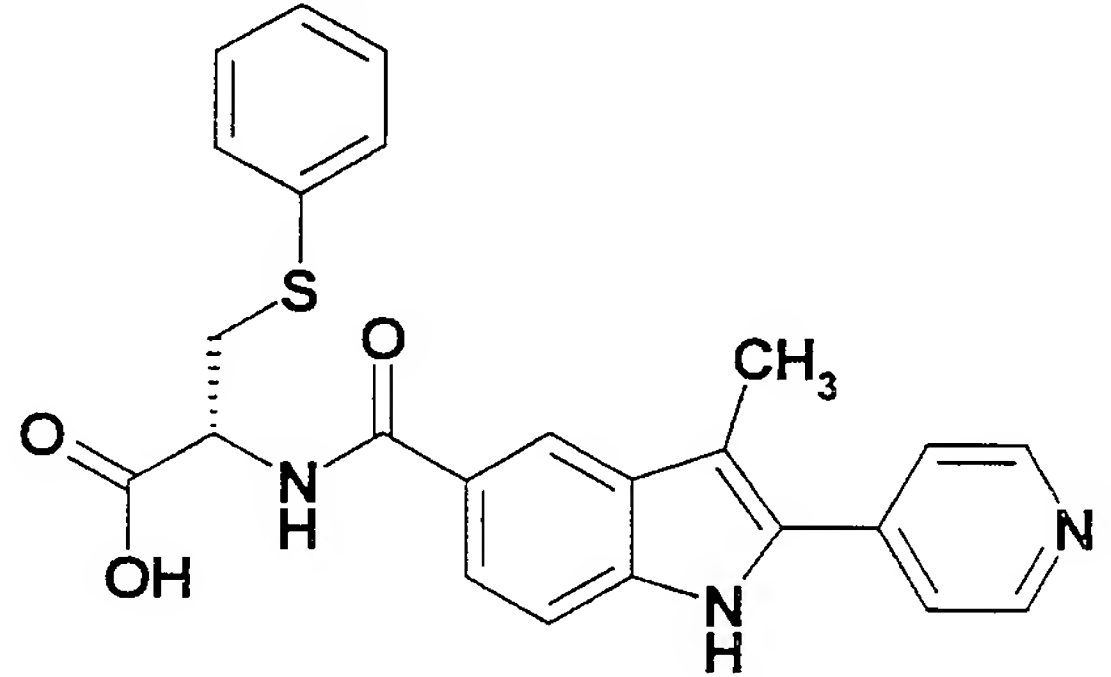
0,63 g (2,64 mmol) 2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure hergestellt wie in Verfahrens-
variante B) wurden in 150 ml DMF suspendiert und nacheinander mit 1,01 g (3,08 mmol)
10 TOTU und 0,63 ml (3,71 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Man rührte 20 min. bei RT
und gab zu der entstandenen klaren Lösung 0,73 g (3,28 mmol) (S)-2-Amino-3-
phenylaminethylpropionsäuremethylester hergestellt gemäß a) hinzu. Nach 15 h Rühren
engte man unter vermindertem Druck ein und isolierte den Methylester der
Titelverbindung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM:MeOH= 19:1).
15 Ausbeute: 0,44 g, Summenformel C₂₆H₂₆N₄O₃; M.W. = 442,2; MS (M+H) 443,3.

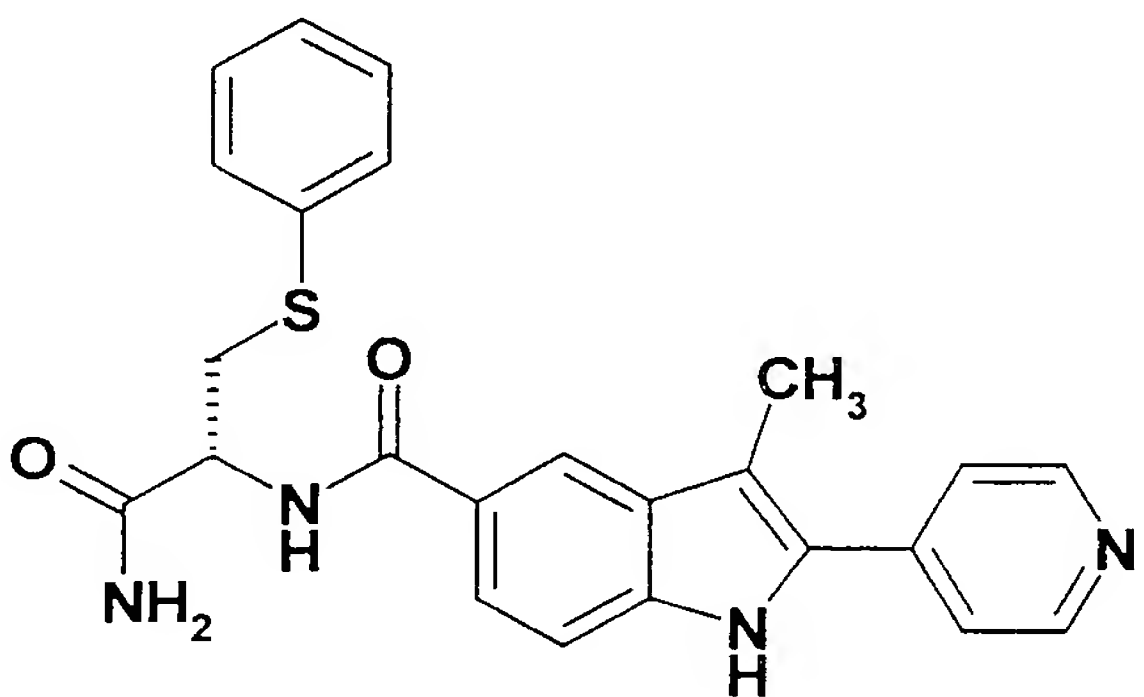
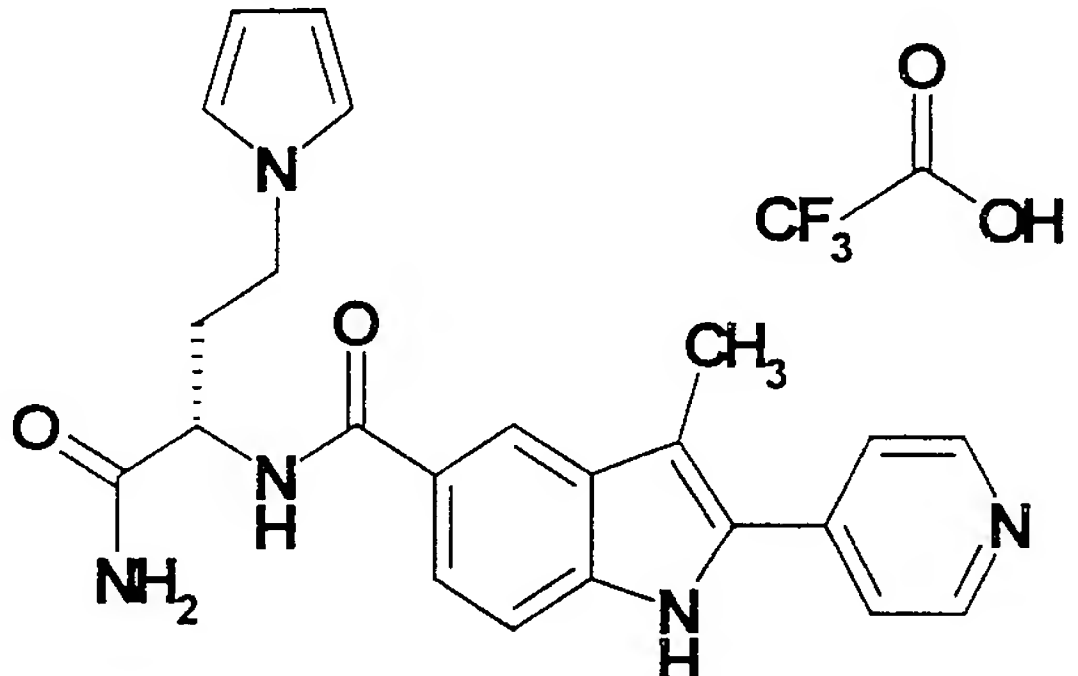
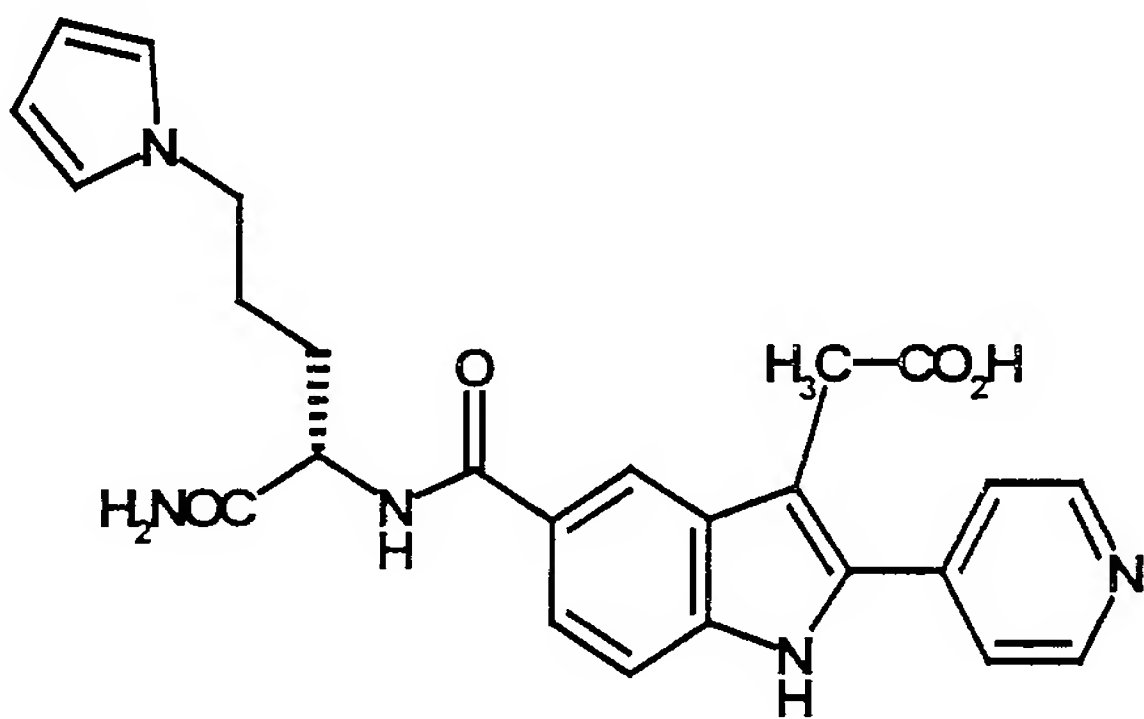
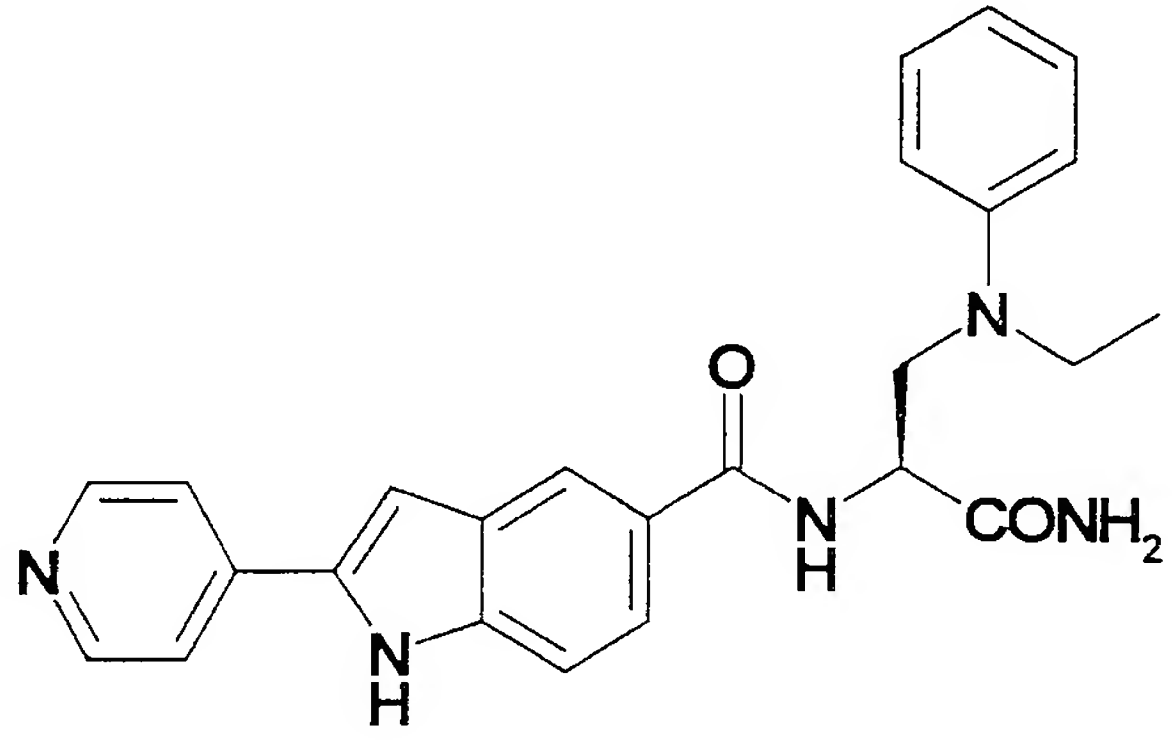
0,22 g (0,497 mmol) des so erhaltenen Methylesters wurde in 100 ml Methanol gelöst
auf 0 °C gekühlt und dann 1.5 h Ammoniak eingeleitet. Man lies die Lösung über Nacht
bei Raumtemperatur stehen und evaporierte anschließend das Methanol. Das
20 Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM:MeOH= 19:1)
gereinigt. Ausbeute: 0,096g (45,2%) C₂₅H₂₅N₅O₂; M.W. = 427,2; MS (M+H) 428,3;

In der nachfolgenden Tabelle 1 wurden die Verbindungen analog zu den Verfahren A)
bis D) hergestellt.

25 Tabelle 1:

Beispiel	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
1		M.W. = 473,58 C ₃₁ H ₂₇ N ₃ O ₂	474,2	Verf.: A) ; Verf.:C)

Beispiel	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
2		M.W. = 398,46 $C_{24}H_{22}N_4O_2$	399,3	Verf.: B) Verf.:C)
3		M.W. = 416,50 $C_{23}H_{20}N_4O_2S$	417,1	Verf.: A) Verf.:D)
4		M.W. = 417,9 $C_{23}H_{19}N_3O_3S$	418,1	Verf.: B) Verf.:C)
5		M.W. = 431,51 $C_{24}H_{21}N_3O_3S$	432,1	Verf.: B) Verf.:C)

Beispiel	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
6		M.W. = 430,53 C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	431,2	Verf.: B) Verf.:C)
7		M.W. = 516,47 C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃ * C ₂ HF ₃ O ₂	403,2	Verf.: B) Verf.:C)
8		M.W. = 475,50 C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₂ * C ₂ H ₄ O ₂	416,5	Verf.: B) Verf.:C)
9		M.W. = 427,2; C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₂ ;	428,3	

Bem. = Bemerkungen Verf. = Verfahrensvariante
Pharmakologische Beispiele IκB-Kinase ELISA:

Die Aktivität der I κ B-Kinase wurde mit einem ELISA, bestehend aus einem biotiniliertem Substratpeptid, welches die Aminosäuresequenz im Protein I κ B von Serine 32 bis 36 enthält, und einem spezifischen poly- oder monoklonalen Antikörper (z.B. von New England Biolabs, Beverly, MA, USA, Kat.: 9240), der nur an die phosphorylierte Form des Peptids I κ B bindet, bestimmt. Dieser Komplex wurde an einer antikörperbindenden Platte (Protein A beschichtet) immobilisiert und mit einem Konjugat aus einem biotinbindendem Protein und HRP (z.B. Streptavidin-HRP) detektiert. Die Aktivität konnte an Hand einer Standardkurve mit Substratphosphopeptid quantifiziert werden.

Durchführung:

Zur Gewinnung des Kinasekomplexes wurden 10 ml HeLa S3-Zelleextrakt S100 mit 40 ml 50mM HEPES, pH 7,5, verdünnt, auf 40% Ammoniumsulfat gebracht und auf Eis 30 Minuten inkubiert. Das präzipitierte Pellet wurde in 5 ml SEC Puffer (50 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM DTT, 0,5 mM EDTA, 10 mM 2-Glyzerophosphat) gelöst, bei 20,000 x g für 15 Minuten zentrifugiert und durch einen 0,22 μ m Filter filtriert. Die Probe wurde auf eine 320 ml Superose-6 FPLC Säule (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Schweden) aufgetragen, die mit SEC Puffer äquiliбриert war und mit einer Flußrate von 2 ml/min bei 4 °C betrieben wurde. Die Fraktionen, die bei der Laufzeit des 670 kDa Molekulargewichtstandards lagen, wurden für die Aktivierung vereinigt. Die Aktivierung wurde durch eine 45-minütige Inkubation mit 100 nM MEKK1 Δ , 250 μ M MgATP, 10 mM MgCl₂, 5 mM Dithiothreitol (DTT), 10 mM 2-Glyzerophosphat, 2,5 μ M Microcystin-LR bei 37 °C erreicht. Das aktivierte Enzym wurde bei -80 °C gelagert.

Die in DMSO gelösten Testsubstanzen (2 μ l) wurden 30 Minuten bei 25°C mit 43 μ l aktiviertem Enzym (1:25 verdünnt in Reaktionspuffer 50 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 5 mM DTT, 10 mM β -Glycerophosphat, 2,5 μ M Microcystin-LR) vorinkubiert. Dann wurden 5 μ l Substratpeptid (Biotin-(CH₂)₆-DRHDSGLDSMKD-CONH₂) (200 μ M) dazugegeben, eine Stunde inkubiert und mit 150 μ l 50 mM HEPES pH 7,5, 0.1% BSA, 50 mM EDTA, Antikörper [1:200] abgestoppt. 100 μ l des abgestoppten Reaktionsgemisches bzw. einer Standardphosphopeptidverdünnungsreihe (Biotin-(CH₂)₆-DRHDS[PO₃]GLDSMKD-CONH₂) wurden dann in eine Protein-A Platte (Pierce Chemical Co., Rockford, IL, USA) überführt und 2 Stunden unter Schütteln inkubiert. Nach 3 Waschschritten mit PBS, wurden 100 μ l 0,5 μ g/ml Streptavidin-HRP (horseradish

peroxidase) (verdünnt in 50 mM HEPES/ 0,1% BSA) für 30 Minuten hinzugegeben. Nach 5 Waschschritten mit PBS, wurden 100 µL TMB-Substrat (Kirkegaard & Perry Laboratories, Gaithersburg, MD, USA) hinzugegeben und die Farbentwicklung durch Zugabe von 100 µL 0,18 M Schwefelsäure abgestoppt. Die Absorption wurde bei 450 nm gemessen. Die Standardkurve wurde durch lineare Regression entsprechend einer 4-Parameter Dosis-Wirkungsbeziehung erzeugt. An Hand dieser Standardkurve wurde die Enzymaktivität bzw. deren Inhibition durch die Testsubstanzen quantifiziert.

Methode PKA, PKC, CK II

cAMP-abhängige Proteinkinase (PKA), Proteinkinase C (PKC) und Caseinkinase II (CK II) wurden mit den entsprechenden Testkits von Upstate Biotechnologie gemäß der Vorschrift des Hersteller bei einer ATP-Konzentration von 50 µM bestimmt. Abweichend wurden statt Phosphocellulosefilter Multi-Screen-Platten (Millipore; Phosphocellulose MS-PH, Kat. MAPHNOB10) mit dem entsprechenden Absaugsystem verwendet. Die Platten wurden anschließend in einem Wallac MicroBeta Szintillationszähler vermessen. Es wurde jeweils 100 µM der Testsubstanz eingesetzt.

Jede Substanz wurde in Doppelbestimmung getestet. Von den Mittelwerten (Enzym mit und ohne Substanzen) wurde der Mittelwert des Blanks (ohne Enzym) subtrahiert und die % Inhibition errechnet. IC₅₀-Berechnungen wurden mit dem Softwarepaket GraFit 3.0 durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse.

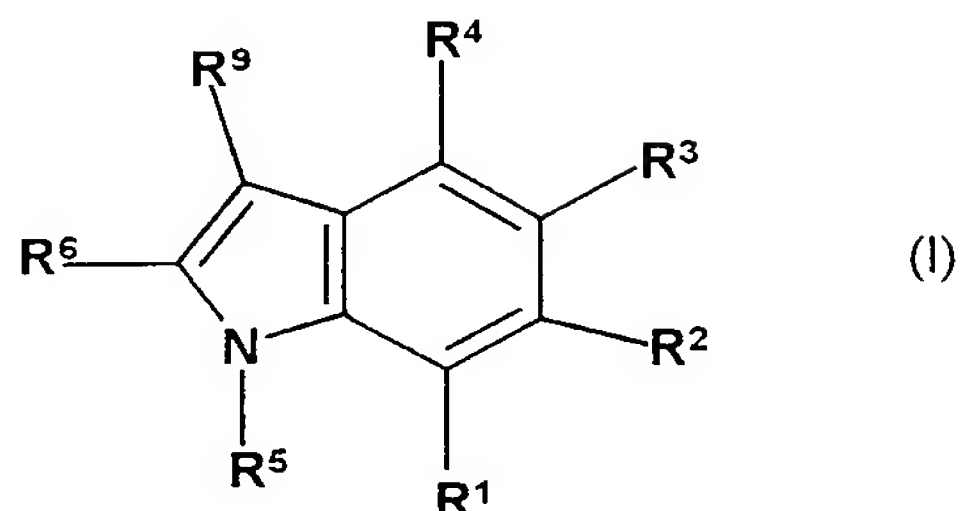
Tabelle 2: Kinaseinhibition bei einer Substanzkonzentration von 100 µM oder IC₅₀ in µM

Beispiel Nummer	IκB-Kinase IC ₅₀	PKA %-Hemmung	PKC %-Hemmung	CK II %-Hemmung
1	32	n.b.	n.b.	n.b.
2	0,61	24	15	35
3	0,55	35	39	37
4	0,50	42	33	47
5	1,8	55	8	27
6	4,9	60	58	39
7	3,0	n.b.	n.b.	18
9	1,0	0	23	0

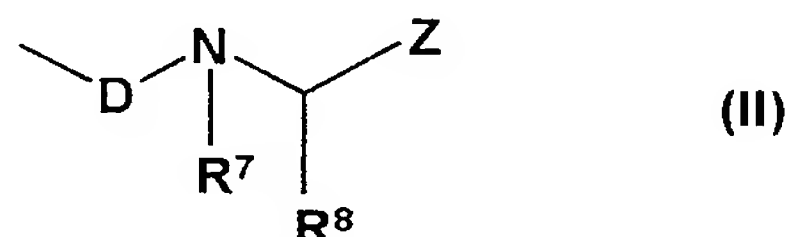
n.b. bedeutet nicht bestimmt

Patentansprüche:

1. Verbindung der Formel I



und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei einer der Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 für einen Rest der Formel II steht,



worin D für $-C(O)-$, $-S(O)-$ oder $-S(O)_2-$ steht,

R^7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R^8 für R^9 oder den charakteristischen Rest einer Aminosäure steht,

R^9 für 1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder

4. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

4.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

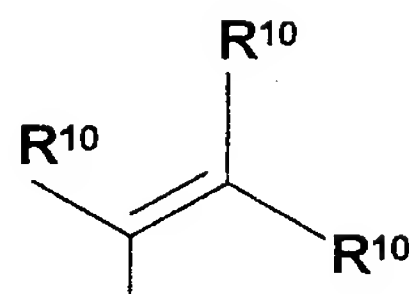
4.2 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,

4.3 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,

4.4 $-O-R^{10}$,

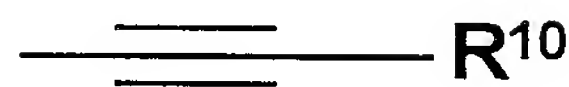
4.5 $=O$,

- 4.6 Halogen,
 4.7 -CN,
 4.8 -CF₃,
 4.9 -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
 4.10 -C(O)-O-R¹⁰,
 4.11 -C(O)-N(R¹⁰)₂,
 4.12 -N(R¹⁰)₂,
 4.13 -(C₃-C₆)-Cycloalkyl,
 4.14 Rest der Formel



oder

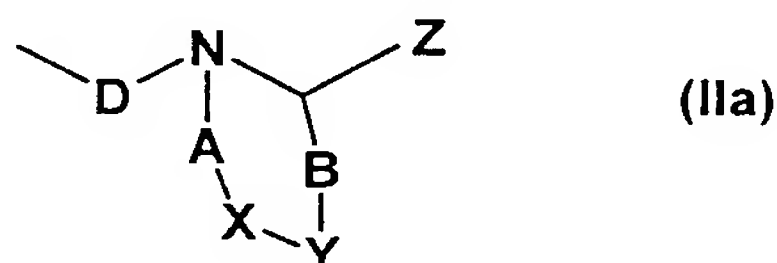
- 4.15 Rest der Formel R¹⁰

R¹⁰ für

- a) Wasserstoffatom,
 b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
1. Aryl,
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,
 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,
 4. Halogen,
 5. -N-(C₁-C₆)_n-Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch -COOH substituiert ist oder
 6. -COOH,
- c) Aryl,
 d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder
 e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und
 für den Fall des (R¹⁰)₂ hat R¹⁰ unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e),
 Z für
1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder
4. $-C(O)-R^{11}$ steht, worin
 1. $-O-R^{10}$ oder
 2. $-N(R^{10})_2$, steht, oder

R^7 und R^8 bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIa,



worin D, Z und R^{11} wie in Formel II definiert sind,

A für Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,

B für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,

X für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,

Y fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht, oder

X und Y zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

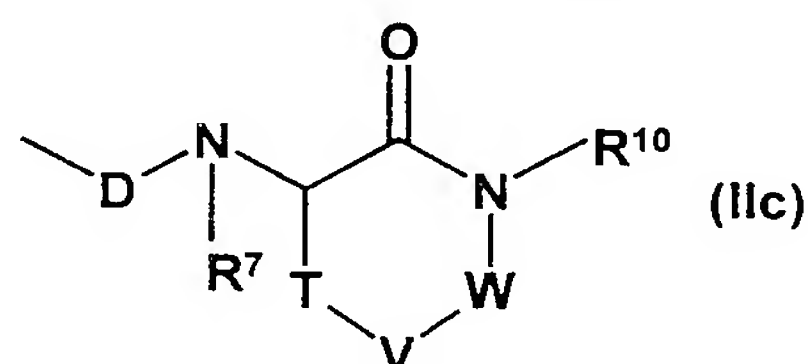
wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom enthält, X nicht Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Stickstoffatom darstellt, wenn A Stickstoffatom ist, nicht mehr als ein Schwefelatom enthält, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält und wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen,

wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, unsubstituiert oder ein- bis zweifach substituiert durch

- 1.1. $-OH$,
- 1.2. $-(C_1-C_8)$ -Alkoxy,
- 1.3. Halogen,

- 1.4. -NO₂,
- 1.5. -NH₂,
- 1.6. -CF₃,
- 1.7. Methylendioxy,
- 1.8. -C(O)-CH₃,
- 1.9. -CH(O),
- 1.10. -CN,
- 1.11. -C(O)-OH,
- 1.12. -C(O)-NH₂,
- 1.13. -(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl,
- 1.14. Phenyl,
- 1.15. Phenoxy,
- 1.16. Benzyl,
- 1.17. Benzyloxy,
- 1.18. Tetrazolyl oder
- 1.19. -OH oder

R⁸ und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIc,



worin D, R⁷ und R¹⁰ wie in Formel II definiert sind,

T für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,

W für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,

V fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht, oder

T und V oder V und W zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom, nicht mehr als ein Schwefelatom und 1, 2, 3

oder 4 Stickstoffatome enthält, wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommt, und wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1. bis 1.19. definierten Substituenten,

und die jeweils anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
6. -(C₁-C₆)-Alkyl,
7. -CN,
8. -O-R¹⁰,
9. -N(R¹⁰)₂,
10. -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist, oder
11. -CF₃ stehen,

R⁵ für 1. Wasserstoffatom,
 2. -OH oder
 3. =O steht, und

R⁶ für 1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist, oder
 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist, steht.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht, worin

D für -C(O)- steht,

R⁷ für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁸ für 1. -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1.1 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,

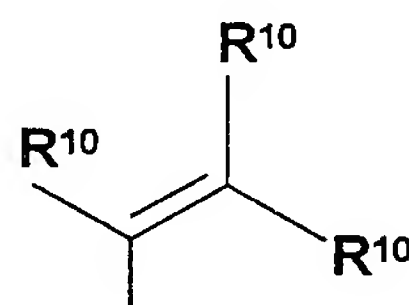
1.2 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,

1.3 -O-R¹⁰,

1.4 -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,

1.5 -N(R¹⁰)₂,

1.6 Rest der Formel



oder

1.7 Rest der Formel



oder

2. für den charakteristischen Rest einer Aminosäure steht,

R⁹ für 1. R⁸,

2. -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

2.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

2.2 Halogen,

2.3 -CN oder

2.4 -CF₃ oder

3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist, steht,

R¹⁰ für a) Wasserstoffatom,

b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1. Aryl,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,

4. Halogen,
5. $-N-(C_1-C_6)_n$ -Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch $-C(O)-OH$ substituiert ist, oder
6. $-C(O)-OH$,
- c) Aryl,
- d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder
- e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und

für den Fall des $(R^{10})_2$ hat R^{10} unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e),

- Z für
1. 1,3,4-Oxadiazol, worin 1,3,4-Oxadiazol unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist durch $-NH_2$, OH oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
 2. $-C(O)-R^{11}$ steht, worin

- R^{11} für
1. $-O-R^{10}$ oder
 2. $-N(R^{10})_2$ steht, oder

R^7 und R^8 bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIa aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Triazolone, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche unsubstituiert oder durch F, $-CN$, $-CF_3$ oder $C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Isochinolin, Tetrahydrochinolin und Tetrahydroisochinolin, oder

R^8 und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIc aus der Gruppe

Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Pyrazolin, Phthalazin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, 1,3,4-Oxadiazol, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol,

2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Triazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche unsubstituiert oder durch F, -CN, -CF₃ oder -C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind, 3-

Hydroxypyrr-

2,4- dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Indol, Pteridin, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin und Isochinolin, und die jeweils anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder
6. -(C₁-C₆)-Alkyl ,
7. -CN,
8. -CF₃,
9. -O-R¹⁰,
10. -N(R¹⁰)₂, oder
11. -S(O)_x -R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist, stehen,

R⁵ für Wasserstoffatom steht und

R⁶ für 1. Phenyl, ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert durch

- 1.1 -CN,
- 1.2 -CF₃ oder
- 1.3 Halogen,
- 1.4 -O-R¹⁰,
- 1.5 -N(R¹⁰)₂,
- 1.6 -NH-C(O)-R¹¹,
- 1.7 -S(O)_x -R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,

- 1.8 -C(O)-R¹¹ oder
1.9 -(C₁-C₄)-Alkyl-NH₂ ,
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1 bis 1.9 definierten Substituenten oder
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1 bis 1.9 definierten Substituenten, steht.

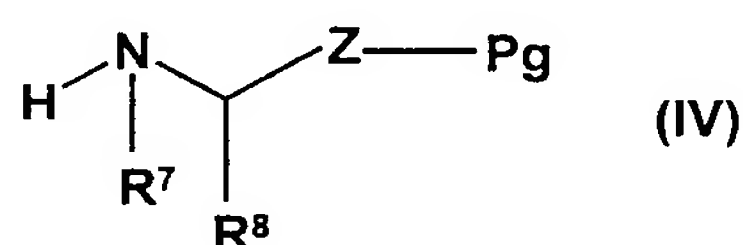
3. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht, worin
D für -C(O)- steht,
R⁷ für Wasserstoffatom steht,
Z für -C(O)-OH oder -C(O)-NH₂ steht,
R⁸ für 1. -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
1.1 -S(O)-R¹⁰, wobei R¹⁰ wie unten definiert ist,
1.2 -N(R¹⁰)₂, wobei R¹⁰ wie unten definiert ist, oder
1.3 Pyrrol oder
2. für den charakteristischen Rest eine Aminosäure steht,
R¹⁰ für
a) Wasserstoffatom,
b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen,
c) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen oder -(C₁-C₄)-Alkyl,
die jeweils anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für Wasserstoffatom stehen,
R⁵ für Wasserstoffatom steht,
R⁶ für Phenyl oder Pyridin steht, und
R⁹ für 1. Wasserstoffatom,

41

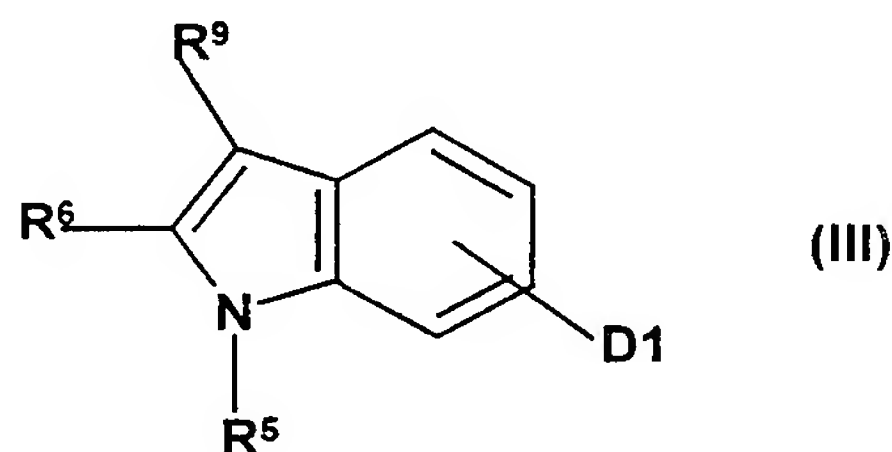
2. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch $-C(O)-OH$, $-OH$ oder $-C(O)-NH_2$, oder
3. Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) eine Verbindung der Formel IV,

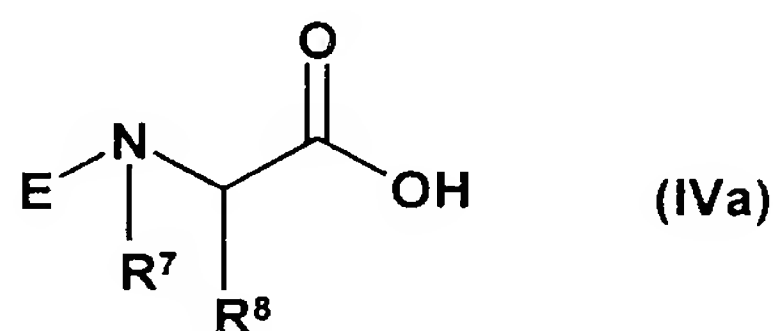


worin Pg eine geeignete Schutzgruppe (z.B. Methylester), eine Amidgruppe oder eine Hydroxy-Gruppe darstellt und Z, R^7 und R^8 wie in Formel I definiert sind, mit einem Säurechlorid oder einem aktivierten Ester der Verbindung der Formel III,

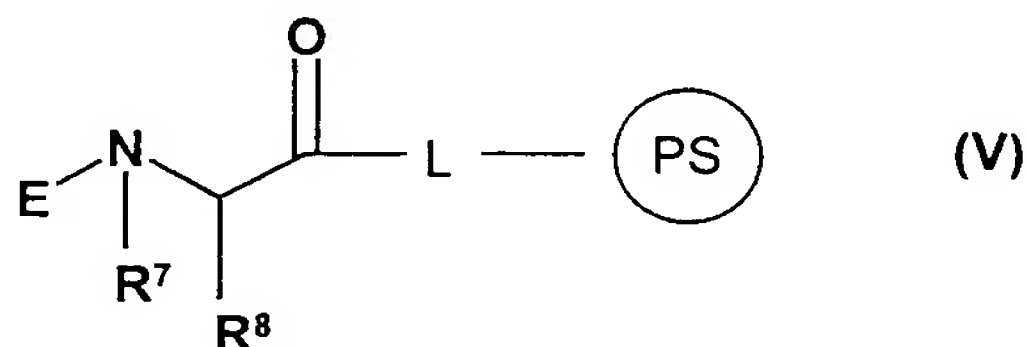


wobei D1 $-\text{COOH}$ oder Sulfonylhalogen bedeutet und R^5 , R^6 und R^9 wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels in Lösung umgesetzt und nach Abspaltung der Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

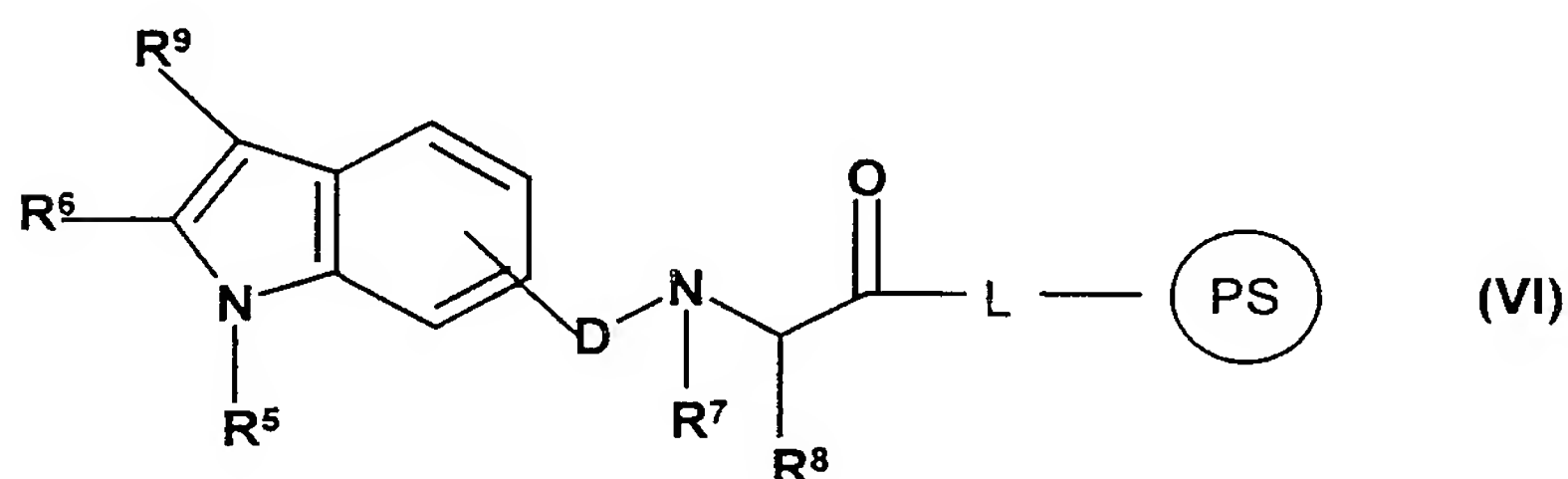
- b) eine Verbindung der Formel IVa,



worin R^7 und R^8 wie in Formel I definiert sind und E eine N-Aminoschutzgruppe darstellt, mit ihrer Carboxylgruppe über eine Zwischenkette L an ein polymeres Harz der allgemeinen Formel PS ankoppelt, wobei eine Verbindung der Formel V



entsteht, die nach selektiver Abspaltung der Schutzgruppe E mit einer Verbindung der Formel III, wobei R^5 , R^6 und R^9 wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels zu einer Verbindung der Formel VI



umsetzt, und die Verbindung der Formel VI nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

c) eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

5. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

6. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem

oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von NF κ B beteiligt ist.

- 5 7. Verwendung gemäß Anspruch 6, für die Behandlung von chronischen
Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder
stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, rheuma-
toide Arthritis, oder degenerative Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen,
Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhig-
10 stellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen oder
Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen und Periodontaler-
krankungen, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels, oder
Erkrankungen, die durch eine Überexpression von Tumor Nekrose Faktor alpha
(TNF α) oder erhöhte Konzentration an TNF α bedingt sind wie Kachexie, Multiple
15 Sklerose, Schädel-Hirn Trauma, Morbus Crohn und Darmgeschwüre, oder
Atherosklerose, Stenosen, Ulceration, Alzheimers Erkrankungen, Muskelabbau,
Krebserkrankungen (Potenzierung von Cytotoxica-Therapien), Herzinfarkt, Gicht,
Sepsis, septischer Schock, endotoxischer Schock, virale Infektionen wie Grippe,
Hepatitis, HIV-Infektionen, AIDS, oder durch Adenoviren oder Herpesviren
20 verursachte Erkrankungen, parasitische Infektionen wie Malaria oder Lepra, Pilz-
oder Hefeinfektionen, Gehirnhautentzündungen, chronische entzündliche
Lungenerkrankungen wie chronische Bronchitis oder Asthma, acute respiratory
distress syndrome, akute Synovitis, Tuberkulose, Psoriasis, Diabetes,
Behandlung von akuten oder chronischen Abstoßungsreaktionen des
25 Organempfängers gegen das verpflanzte Organ, chronische Graft-versus-Host-
Erkrankungen und entzündliche Gefäßerkrankungen.
8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß
man mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der
30 Ansprüche 1 bis 3 mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch
verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder
Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati	Application No
PCT/EP	00/10210

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/04 C07D209/42 C07D401/14 A61P19/02 A61P29/00				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, BEILSTEIN Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	US 5 723 485 A (TEULON JEAN-MARIE ET AL) 3 March 1998 (1998-03-03) claim 1	1		
X	--- WO 99 43654 A (GENETICS INST) 2 September 1999 (1999-09-02) claim 1	1		
Y	--- WO 98 22457 A (TARLTON EUGENE JR ;AMGEN INC (US); RIZZI JAMES P (US); MANTLO NATH) 28 May 1998 (1998-05-28) claim 1	1-6		
X	--- WO 94 08962 A (MERCK & CO INC ;HARTMAN GEORGE D (US); EGBERTSON MELISSA S (US); H) 28 April 1994 (1994-04-28) claim 1	1		
--- -/--				
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </td> </tr> </table>			<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.			
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ° Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			° Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
° Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">23 January 2001</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">108.02.01</div>		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Gettins, M</div>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati. Application No
PCT/EP 00/10210

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 12478 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;KEENAN RICHARD MCCULLOCH (US); MILLER WIL) 9 June 1994 (1994-06-09) cited in the application claim 1 ---	1
X	WO 98 05637 A (LEHR MATTHIAS ;MERCKLE GMBH (DE)) 12 February 1998 (1998-02-12) claim 1 ---	1
Y	WO 99 24035 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 20 May 1999 (1999-05-20) claim 1 -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 00/10210

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet futher information PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internati Application No
PCT/EP 00/10210

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5723485 A	03-03-1998	FR 2751966 A AU 3944497 A EP 0915848 A WO 9805639 A JP 2000515162 T	06-02-1998 25-02-1998 19-05-1999 12-02-1998 14-11-2000
WO 9943654 A	02-09-1999	AU 2782599 A BR 9908275 A EP 1062205 A NO 20004219 A	15-09-1999 24-10-2000 27-12-2000 23-10-2000
WO 9822457 A	28-05-1998	AU 5265998 A CN 1246856 A EP 0948495 A HU 9903330 A	10-06-1998 08-03-2000 13-10-1999 28-03-2000
WO 9408962 A	28-04-1994	AT 188379 T AU 5357494 A CA 2144763 A DE 69327536 D DE 69327536 T EP 0664792 A JP 8502484 T US 5559127 A US 5721253 A	15-01-2000 09-05-1994 28-04-1994 10-02-2000 06-07-2000 02-08-1995 19-03-1996 24-09-1996 24-02-1998
WO 9412478 A	09-06-1994	EP 0672034 A JP 8503712 T US 5741804 A	20-09-1995 23-04-1996 21-04-1998
WO 9805637 A	12-02-1998	AU 3767997 A EP 0923546 A JP 2000515529 T NO 990413 A	25-02-1998 23-06-1999 21-11-2000 28-01-1999
WO 9924035 A	20-05-1999	AU 1371999 A BR 9814956 A EP 1037632 A NO 20002121 A	31-05-1999 03-10-2000 27-09-2000 09-05-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte. onales Aktenzeichen
PCT/EP 00/10210

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D401/04 A61P19/02 A61P29/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 43654 A (GENETICS INST) 2. September 1999 (1999-09-02) Anspruch 1 ---	1
A	WO 94 12478 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;KEENAN RICHARD MCCULLOCH (US); MILLER WIL) 9. Juni 1994 (1994-06-09) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 4; Beispiel 9 ---	1
A	WO 94 08962 A (MERCK & CO INC ;HARTMAN GEORGE D (US); EGBERTSON MELISSA S (US); H) 28. April 1994 (1994-04-28) Verbindungen der Formel (I). Anspruch 1 --- -/--	1

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- ° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Januar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08. 02. 01

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gettins, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 723 485 A (TEULON JEAN-MARIE ET AL) 3. März 1998 (1998-03-03) Anspruch 1 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/10210

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr. —
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10210

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9943654 A	02-09-1999	AU 2782599 A BR 9908275 A EP 1062205 A NO 20004219 A	15-09-1999 24-10-2000 27-12-2000 23-10-2000
WO 9412478 A	09-06-1994	EP 0672034 A JP 8503712 T US 5741804 A	20-09-1995 23-04-1996 21-04-1998
WO 9408962 A	28-04-1994	AT 188379 T AU 5357494 A CA 2144763 A DE 69327536 D DE 69327536 T EP 0664792 A JP 8502484 T US 5559127 A US 5721253 A	15-01-2000 09-05-1994 28-04-1994 10-02-2000 06-07-2000 02-08-1995 19-03-1996 24-09-1996 24-02-1998
US 5723485 A	03-03-1998	FR 2751966 A AU 3944497 A EP 0915848 A WO 9805639 A JP 2000515162 T	06-02-1998 25-02-1998 19-05-1999 12-02-1998 14-11-2000